



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

NAYANA FONSECA VAZ DRUMOND

APLICAÇÃO DOS NOVOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE LESÃO RENAL AGUDA
EM PACIENTES COM CIRROSE: PROGNÓSTICO, EVOLUÇÃO PARA
TRANSPLANTE HEPÁTICO E MORTALIDADE

CAMPINAS

2018

NAYANA FONSECA VAZ DRUMOND

APLICAÇÃO DOS NOVOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE LESÃO RENAL AGUDA
EM PACIENTES COM CIRROSE: PROGNÓSTICO, EVOLUÇÃO PARA
TRANSPLANTE HEPÁTICO E MORTALIDADE

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde.

ORIENTADOR: PROF. DR. DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA NAYANA FONSECA VAZ DRUMOND E
ORIENTADA PELO PROF. DR. DANIEL FERRAZ
DE CAMPOS MAZO.

CAMPINAS

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6766-0164>

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

D845a Drumond, Nayana Fonseca Vaz, 1998-
Aplicação dos novos critérios diagnósticos de lesão renal aguda em pacientes com cirrose : prognóstico, evolução para transplante hepático e mortalidade / Nayana Fonseca Vaz Drumond. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Daniel Ferraz de Campos Mazo.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Cirrose hepática. 2. Lesão renal aguda. I. Mazo, Daniel Ferraz de Campos, 1978-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Application of new diagnostic criteria for acute kidney injury in patients with cirrhosis : prognosis, evolution for liver transplantation and mortality

Palavras-chave em inglês:

Liver cirrhosis

Acute kidney injury

Área de concentração: Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Daniel Ferraz de Campos Mazo [Orientador]

Elaine Cristina de Ataíde

Maria Lúcia Cardoso Gomes Ferraz

Data de defesa: 17-05-2018

Programa de Pós-Graduação: Ciência Aplicada à Qualificação Médica

**BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
PROFISSIONAL**

NAYANA FONSECA VAZ DRUMOND

ORIENTADOR: PROF. DR. DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO

MEMBROS:

1. PROF. DR. DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO
2. PROFA. DRA. ELAINE CRISTINA DE ATAIDE
3. PROFA. DRA. MARIA LÚCIA CARDOSO GOMES FERRAZ

Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Qualificação Médica da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

DATA DA DEFESA 17/05/2018

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação de mestrado aos meus queridos pais, **Sandra e Paulo**, e as minhas avós, **Célia e Regina**, que mesmo longe, sempre estiveram ao meu lado, incentivando e participando de todos os momentos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que apoiaram e contribuíram para a realização dessa dissertação de mestrado:

Primeiramente à Deus, pelo dom da vida e por me conceder a alegria de concluir com êxito mais uma etapa importante da minha vida acadêmica.

Ao **Prof. Dr. Daniel Ferraz de Campos Mazo**, pela sua orientação, dedicação e presença em todas as etapas desse trabalho. Profissional de excelência que sempre se apresentou de maneira prestativa, interessada e com uma postura otimista transmitindo confiança e entusiasmo. Agradeço pelo estímulo contínuo e comprometimento com a produção científica.

Ao **Prof. Dr. Jazon Romilson de Souza Almeida**, ao **Prof. Dr. Tiago Sevá Pereira** e ao **Dr. Marlone Cunha da Silva** pelo incentivo na elaboração deste trabalho, assim como pelo carinho e ensinamentos ao longo de toda a residência de Gastroenterologia.

Aos **mestres e professores da Disciplina de Gastroenterologia** da UNICAMP exemplos e fonte de aprendizado.

Aos meus **amigos e colegas** de residência médica pelo apoio e companheirismo.

À minha colega de residência e amiga **Vanessa Nogueira Rodrigues da Cunha** pela amizade e ajuda na coleta de dados.

Aos estatísticos **Juliana Luz Passos Argenton**, **Cleide Maria** e **Paulo** do Serviço de Estatística da Faculdade de Ciências Médicas UNICAMP pela ajuda na análise estatística.

Aos meus **familiares** e **amigos** pela compreensão, incentivo incondicional e carinho.

Ao meu marido **Thiago Drumond** pelo companheirismo, cumplicidade e auxílio na formatação deste trabalho.

Aos **funcionários do Gastrocentro** pela cordialidade e prestatividade.

Por fim, agradeço a todos os **pacientes** que participaram deste estudo, que ao compartilhar sua dor permitiram-me transformá-la em conhecimento. É por eles e por todos aqueles que enfrentam as dificuldades de conviver e tentar superar as graves complicações da cirrose que este projeto foi desenvolvido e executado

RESUMO

Introdução: Lesão renal aguda (LRA) é uma complicação comum da cirrose, associada à elevada morbimortalidade. O diagnóstico se baseia na creatinina sérica (sCr), uma avaliação não ideal da função renal em cirróticos. Reuniões de consenso propuseram nos últimos anos modificações nos critérios diagnósticos de LRA, que classicamente considerava-se sCr $\geq 1,5$ mg/dL. De acordo com o Consenso do Clube Internacional da Ascite de 2015, a LRA foi definida como elevação $\geq 0,3$ mg/dL da sCr no período de 48 horas ou aumento de 50% do basal conhecido ou presumido (critérios ICA-AKI), com divisão em três estádios (E). Entretanto, existe uma discordância entre os estudos sobre qual critério eleger em pacientes hospitalizados com cirrose. **Objetivos:** Avaliar a prevalência da LRA em cirróticos internados; a concordância dos critérios tradicional e ICA-AKI no diagnóstico de LRA; suas características clínicas e laboratoriais, etiologias, fatores de risco, resposta ao tratamento, evolução para transplante hepático e mortalidade. **Métodos:** Estudo retrospectivo e prospectivo, observacional em pacientes cirróticos admitidos no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), entre outubro de 2016 a agosto de 2017. Critérios de inclusão: ≥ 18 anos com internação não eletiva. O coeficiente Kappa foi utilizado para avaliar a concordância entre os critérios. Foi avaliado o total de internações utilizando o modelo de Prentice, Williams e Peterson para eventos recorrentes, sendo considerado significativo $p < 0,05$. **Resultados:** Foram avaliadas 235 internações em 148 pacientes, sendo incluídas 154 internações (75 pacientes). A idade média foi $56,49 \pm 9,65$ anos, sendo 60% homens e a principal etiologia da cirrose foi o álcool, em 36% (27 pacientes). Trinta pacientes eram Child-Pugh B (40,5%) e 43 pacientes Child-Pugh C (58,1%), com MELD médio de 18,15. Das internações, 89 (57,79%) cursaram com LRA-ICA-AKI. Houve substancial concordância entre os critérios de LRA (Kappa 0,7293). A principal etiologia de LRA foi pré-renal (69,66%), seguida de renal (26,96%) e síndrome hepatorenal (10,11%). Na análise univariada, foram fatores de risco para LRA-ICA-AKI MELD ($p=0,0233$, RR:1,046, IC95%: 1,006-1,087), infecção ($p=0,0037$, RR: 2,183, IC 95%: 1,288-3,701), sódio sérico ($p=0,0053$, RR: 0,953, IC 95%: 0,921-0,986), uso de furosemda ($p=0,0034$, RR: 2,062, IC95%: 1,270-3,348), espironolactona ($p=0,0186$, RR: 1,803, IC95%: 1,103-2,948) e drogas nefrotóxicas ($p=0,0349$, RR: 2,044, IC 95%: 1,052-3,971). Já na análise multivariada, MELD ($p=0,0188$, RR: 1,059, IC 95%: 1,010-1,111) e uso de furosemda ($p=0,0014$, RR: 2,695, IC95%: 1,465-4,960). Foram associados à mortalidade intra-hospitalar na análise univariada creatinina $\geq 1,5$ mg/dL ($p=0,0373$, RR: 4,754, IC95%:

1,096-20,610), MELD ($p=0,0296$, RR: 1,076, IC95%: 1,007-1,149), bilirrubinas ($p=0,0064$, RR: 1,053, IC95%: 1,015-1,093), choque ($p=0,0003$, RR: 5,663, IC95%: 2,201-14,569) e ICA-AKI máximo E3 ($p=0,0221$, RR: 10,944, IC95%: 1,411-84,886). Na análise multivariada, ICA-AKI máximo E3 ($p=0,0252$, RR: 10,499, IC95%: 1,339-82,335). Dentre as internações com LRA, foram associados ao óbito ICA-AKI máximo E3 ($p=0,0401$, RR: 3,803, IC95%: 1,062-12,614), não resolução completa ($p=0,0134$, RR: 4,685, IC95%: 1,378-15,930) ou parcial da LRA ($p=0,0004$, RR: 7,336, IC95%: 2,441-22,045) ou necessidade de diálise ($p=0,0036$, RR: 3,518, IC95%: 1,510-8,196). **Conclusões:** Observamos uma alta prevalência de LRA pelos critérios de ICA-AKI. Houve substancial concordância entre os critérios de LRA. A principal etiologia foi pré-renal. Os fatores de risco associados à LRA-ICA-AKI foram o MELD, níveis mais baixos de sódio sérico, infecção, uso de diuréticos e drogas nefrotóxicas. Mortalidade intra-hospitalar foi associada com MELD, bilirrubina, creatinina, choque e E3 ICA-AKI. Nos pacientes com LRA a mortalidade intra-hospitalar foi relacionada com gravidade da disfunção renal, não resposta ao tratamento e necessidade de diálise.

Palavras-chave: cirrose; lesão renal aguda; critérios ICA-AKI.

ABSTRACT

Introduction: Acute kidney injury (AKI) is a common complication of cirrhosis, associated with high morbidity and mortality. The diagnosis of AKI is based on serum creatinine (sCr), a non-ideal marker of renal function in cirrhotic patients. In recent years, consensus meetings have proposed changes in AKI diagnostic criteria, which traditionally comprised a sCr ≥ 1.5 mg/dL. According to the 2015 International Club of Ascites Meeting, AKI was defined as a sCr ≥ 0.3 mg/dL increase within 48 hours or a 50% increase in the known or presumed baseline sCr (ICA-AKI criteria), with three severity stages. However, there is disagreement between the studies on which criteria to choose in hospitalized patients with cirrhosis. **Objectives:** To evaluate the prevalence of AKI in cirrhotic patients; to evaluate the agreement between traditional and ICA-AKI criteria in the diagnosis of AKI; to assess its clinical and laboratory characteristics, etiologies, risk factors, responses to treatment, progression for liver transplantation and mortality. **Methods:** Retrospective and prospective observational cohort study conducted in cirrhotic patients admitted to the University of Campinas (UNICAMP) Clinics Hospital, from October 2016 to August 2017. Inclusion criteria: ≥ 18 years old cirrhotic patients undergoing non-elective hospitalization. Kappa coefficient was used to evaluate the agreement between the two AKI criteria. The total number of hospitalizations was evaluated using the Prentice, Williams and Peterson's statistical model for recurring events; p value < 0.05 was considered significant. **Results:** A total of 235 hospitalizations were evaluated in 148 patients and 154 admissions of 75 patients were included in the study. The mean age was 56.49 ± 9.65 years old, 60% were men and the main etiology of cirrhosis was alcohol (36%; 27 patients). Thirty patients were Child-Pugh B (40.5%) and 43 were Child-Pugh C (58.1%), with a mean MELD score of 18.15. Among the hospitalizations, 89 (57.79%) met ICA-AKI criteria. There was substantial agreement between both AKI classifications (Kappa 0.7293). The main etiology of AKI was pre-renal (69.66%), followed by renal (26.96%) and hepatorenal syndrome (10.11%). Risk factors for ICA-AKI identified in the univariate analysis were a higher MELD score ($p=0.0233$, RR: 1.046, 95%CI: 1.006-1.087), infection occurrence ($p=0.0037$, RR: 2.183, 95%CI: 1.288-3.701), lower serum sodium ($p=0.0053$, RR: 0.953, 95%CI: 0.921-0.986), the use of furosemide ($p=0.0034$, RR: 2.062, 95%CI: 1.270-3.348), spironolactone ($p=0.0186$, RR: 1.803, 95%CI: 1.103-2.948) and nephrotoxic drugs ($p=0.0349$, RR: 2.044, 95%CI: 1.052-3.971). In the multivariate analysis, the MELD score ($p=0.0188$, RR: 1.059, 95%CI: 1.010-1.11) and use of furosemide ($p=0.0014$, RR: 2.695, 95%CI: 1.465-4.960) were associated to

ICA-AKI. In-hospital mortality in the univariate analysis was associated with $\text{sCr} \geq 1.5 \text{ mg/dL}$ ($p=0.0373$, RR: 4.754, 95%CI: 1.096-20.610), MELD score ($p=0.0296$, RR: 1.076, 95%CI: 1.007-1.149), bilirubin ($p=0.0064$, RR: 1.053, 95%CI: 1.015-1.093), shock ($p=0.0003$, RR: 5.663, 95%CI: 2.201-14.569) and peak stage 3 ICA-AKI ($p=0.0221$, RR: 10.944, 95%CI: 1.411-84.886). In the multivariate analysis, peak stage 3 ICA-AKI ($p=0.0252$, RR: 10.499, 95%CI: 1.339-82.335) was associated with mortality. Among the hospitalizations with AKI, death was significantly associated with peak stage 3 ICA-AKI ($p=0.0401$, RR: 3.803, 95%CI: 1.062-12.614), absence of AKI complete resolution ($p=0.0134$, RR: 4.685, 95%CI: 1.378-15.930), absence of AKI partial resolution ($p=0.0004$, RR: 7.336, 95%CI: 2.441-22.045) and dialysis ($p=0.0036$, RR: 3.518, 95%CI: 1.510-8.196). **Conclusions:** A high prevalence of AKI according to ICA-AKI criteria was observed. There was substantial agreement between both AKI criteria sets. Risk factors associated with ICA-AKI were MELD score, lower levels of serum sodium, infection, use of diuretics and nephrotoxic drugs. In-hospital mortality was associated with MELD score, bilirubin, creatinine, shock and stage 3 ICA-AKI. In patients with AKI, in-hospital mortality was related to the severity of renal dysfunction, non-response to treatment and dialysis.

Keywords: cirrhosis; acute kidney injury; ICA-AKI criteria.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Prevalência e tipo de lesão renal aguda em pacientes hospitalizados com cirrose. ...	21
Figura 2: Fisiopatologia da lesão renal aguda na cirrose.....	22
Figura 3: Abordagem da lesão renal aguda na cirrose.....	35
Figura 4: Fluxograma de inclusões e exclusões do estudo.....	37
Figura 5: Motivos da Internação.....	42
Figura 6: Prevalência de lesão renal aguda e etiologias.	43
Figura 7: Distribuição dos locais de infecção nas internações.	47
Figura 8: Desfecho intra-hospitalar de acordo com etiologia da lesão renal aguda.	49
Figura 9: Presença de lesão renal aguda e mortalidade.	53
Figura 10: Etiologias de lesão renal aguda e mortalidade intra-hospitalar.	54
Figura 11: Estadiamento / progressão da lesão renal aguda e mortalidade intra-hospitalar.....	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Critérios de LRA na população geral e em pacientes com cirrose.	25
Quadro 2: Escore de Child-Turcotte-Pugh.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Descrição quanto a idade, gênero, etiologia da cirrose, complicações prévias, tempo de diagnóstico, número de internações nos últimos 6 meses e comorbidades dos pacientes internados no período do estudo.	39
Tabela 2 Descrição quanto a etiologia da cirrose, complicações prévias, tempo de diagnóstico, número de internações nos últimos 6 meses, escores prognósticos, avaliação laboratorial e clínica do total de internações dos pacientes no período do estudo.	40
Tabela 3 Fatores de risco para desenvolvimento de LRA ICA/AKI– Modelo PWP - Análise univariada.	44
Tabela 4 Fatores de risco para desenvolvimento de LRA ICA/AKI– Modelo PWP - Análise multivariada.	45
Tabela 5 Fatores de risco para desenvolvimento de LRA (sCr \geq 1,5mg/dL) - Modelo PWP – Análise univariada	46
Tabela 6 Fatores de risco para desenvolvimento de LRA (sCr \geq 1,5mg/dL) - Modelo PWP - Análise multivariada.....	46
Tabela 7: Fatores de risco para o óbito – Modelo PWP- Análise univariada.....	50
Tabela 8 Fatores de risco para o óbito – Modelo PWP- Análise multivariada.....	51
Tabela 9 Fatores de risco de mortalidade nos pacientes com lesão renal aguda (n=88 ^Y).....	51
Tabela 10 Variáveis renais e associação com mortalidade intra-hospitalar (total internações).	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ADH	Hormônio antidiurético
ADQI	<i>Acute Disease Quality Initiative</i>
AINEs	Anti-inflamatórios não hormonais.
AKI	<i>Acute kidney injury</i>
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
bpm	Batimento por minuto
CHC	Carcinoma hepatocelular
cm	Centímetro
cmH ₂ O	Centímetro de água
dL	Decilitros
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio padrão
DRA	Doença renal aguda
DRC	Doença renal crônica
EH	Encefalopatia hepática
<i>Et al</i>	E outros
EV	Endovenoso
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
GMN	Glomerulonefrite
H	Hora
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HBV	Vírus da hepatite B
HC	Hospital de Clínicas
HCV	Vírus da hepatite C
HDA	Hemorragia digestiva alta
IC	Intervalo de confiança
ICA	<i>International Club of Ascites</i>

ICA-AKI	<i>International Club of Ascites – Acute Kidney Injury</i>
IDMS	Espectrometria de massa de diluição isotópica
IgA	Imunoglobulina A
IMC	Índice de massa corpórea
INR	Índice internacional normatizado
IRA	Insuficiência renal aguda
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcome</i>
Kg	Quilo
L	Litro
LRA	Lesão renal aguda
mEq	Miliequivalente
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease Score</i>
MELD- Na	<i>Model for End-Stage Liver Disease Score – sódio</i>
ml	Mililitro
mg	Miligrama
mmHg	Milímetros de mercúrio
rrm	Movimentos respiratórios por minuto
n	Frequência absoluta
Nº	Número
ND	Não disponível
Na	Sódio sérico
NTA	Necrose tubular aguda
O ₂	Oxigênio
PA	Pressão arterial
PBE	Peritonite bacteriana espontânea
PCR	Proteína C reativa
PVC	Pressão venosa central
PWP	Prentice, Williams e Peterson
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss of Renal Function and End-Stage Renal Disease</i>
RR	Risco relativo
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
sCr	Creatinina sérica
SHR	Síndrome hepatorrenal

SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
U	Unidades
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
USA	<i>United States of America</i>
Vs	<i>Versus</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

$>$	Maior que
\geq	Maior igual a
$<$	Menor que
\leq	Menor igual que
μ	Micro
\pm	Mais ou menos
$\%$	Porcentagem

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
1.1 Lesão renal aguda no paciente com cirrose	20
1.2 Fisiopatologia da LRA na cirrose	21
1.3 Evolução do conceito de LRA no paciente com cirrose	23
1.4 Justificativa	26
2. OBJETIVOS	27
2.1 Objetivo geral:	27
2.2 Objetivos específicos:	27
3. MÉTODOS	28
3.1 Desenho do estudo	28
3.2 Local e participantes	28
3.3 Definições de critérios	28
3.3.1 Critérios de inclusão	28
3.3.2 Critérios de exclusão	29
3.4 Variáveis estudadas	29
3.4.1 Dados demográficos	29
3.4.2 Dados epidemiológicos	29
3.4.3 Complicações prévias da cirrose	29
3.4.4 Escores hepáticos prognósticos	30
3.4.5 Fatores precipitantes de disfunção renal	30
3.4.6 Características associadas à função renal	31
3.4.7 Estadiamento da lesão renal aguda	31
3.4.8 Variáveis Clínicas	31
3.4.9 Variáveis Laboratoriais	32
3.4.10 Complicações e evolução após diagnóstico de LRA	32

3.5 Definições	32
3.5.1 Cirrose:	32
3.5.2 LRA:	32
3.5.3 Tipos de LRA	32
3.5.4 Evolução Estádio ICA-AKI	33
3.6 Protocolo de assistência	34
3.6.1 Tratamento	34
3.6.2 Critérios de resposta terapêutica:	35
3.6.2 Indicação de terapia de substituição renal	35
3.7 Análises estatísticas	36
3.8 Aspectos éticos.....	36
4. RESULTADOS	37
4.1 Características da casuística.....	37
4.2 Lesão Renal Aguda: prevalência e etiologias	42
4.3 Concordância entre os critérios diagnósticos de lesão renal aguda	43
4.4 Fatores associados com ocorrência de lesão renal aguda	43
4.4.1 Critérios de ICA-AKI.....	43
4.4.2 Critérios convencionais de LRA	45
4.5 Evolução da lesão renal aguda (ICA-AKI)	47
4.6 Desfecho: alta hospitalar, transplante hepático e óbito	48
4.7 Fatores de risco de mortalidade intra-hospitalar	49
4.7.1 Fatores de risco para o óbito	49
4.7.2 Variáveis renais e associação com mortalidade intra-hospitalar.....	51
5. DISCUSSÃO	56
6. CONCLUSÕES	64
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
8. ANEXOS	73

8.1 Anexo A.....	73
8.2 Anexo B.....	77
8.3 Anexo C.....	78

1. INTRODUÇÃO

1.1 Lesão renal aguda no paciente com cirrose

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação comum da cirrose, com incidência de 20% em pacientes hospitalizados.¹ Várias causas identificáveis contribuem para essa alta incidência, incluindo o uso de drogas nefrotóxicas, infecções bacterianas, hemorragia digestiva alta (HDA), hipotensão arterial e desidratação por uso de diuréticos.² A LRA pode ser classificada de acordo com a fisiopatologia em lesão pré-renal, intrínseca/renal ou pós-renal. A LRA pré-renal ocorre devido à redução do fluxo plasmático renal e do ritmo de filtração glomerular, tendo como principais causas hipotensão arterial e hipovolemia. A LRA renal intrínseca é desencadeada a partir de um insulto ao parênquima renal e pode ser subdividida de acordo com a estrutura renal acometida em tubular, glomerular e vascular. A principal causa de LRA renal é a necrose tubular aguda (NTA), tendo origem isquêmica e/ou tóxica. E por último, a LRA pós-renal, secundária a obstrução intra ou extrarrenal por cálculos, traumas, coágulos, tumores e fibrose retroperitoneal.³ Entretanto, sabe-se que prolongada disfunção pré-renal pode levar a NTA, passando a ser classificada como renal intrínseca.⁴

O prognóstico dos pacientes com LRA e cirrose é diferente conforme o tipo de disfunção renal. A sobrevivência em 90 dias é de 73% em pacientes com nefropatia parenquimatosa, 46% na insuficiência renal pré-renal, 31% na LRA associada a infecção e de apenas 15% na síndrome hepatorenal (SHR).² A Figura 1 apresenta dados de prevalência e etiologia de LRA em pacientes hospitalizados com cirrose.^{5,6}

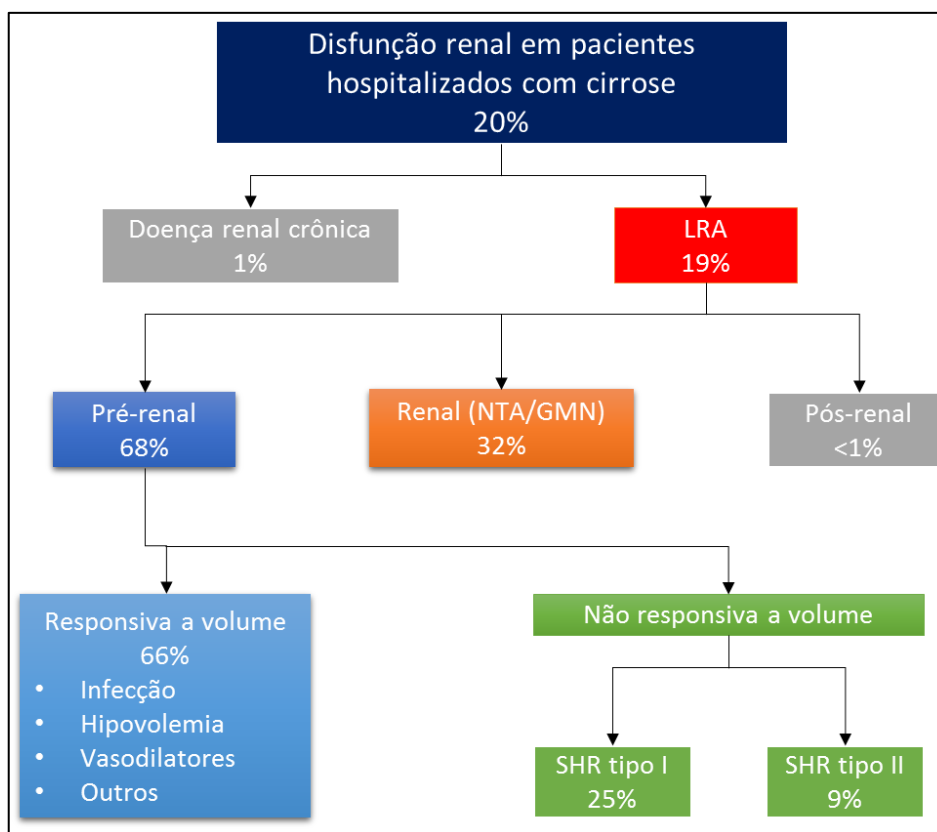


Figura 1: Prevalência e tipo de lesão renal aguda em pacientes hospitalizados com cirrose.

LRA: lesão renal aguda; NTA: necrose tubular aguda; GMN: glomerulonefrite; SHR; síndrome hepatorenal. Adaptado de Garcia-Tsao *et al*, 2008⁵ e Belcher *et al*, 2015.⁶

1.2 Fisiopatologia da LRA na cirrose

No paciente com doença hepática em fase terminal, vários fatores contribuem para aumentar a susceptibilidade do rim à LRA. Tanto a vasodilatação secundária à hipertensão portal como a inflamação induzida pela translocação bacteriana do intestino tendem a induzir vasoconstrição arterial renal, devido à ativação de vasoconstrictores.⁷

A hipertensão portal resulta em queda da resistência vascular sistêmica secundária à vasodilatação arterial mediada pelo óxido nítrico levando a um estado de hipovolemia efetiva. Somado a isso, a inflamação induzida pela translocação bacteriana do intestino tende a induzir vasoconstrição arterial renal, devido à ativação de vasoconstrictores (Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona - SRAA, Sistema Nervoso Simpático - SNS e Hormônio Antidiurético - ADH) em resposta à diminuição do volume sanguíneo eficaz. Como consequência, há um aumento da frequência cardíaca e da reabsorção renal de sódio e água na tentativa de restaurar a volemia. Pacientes com cirrose apresentam débito cardíaco aumentado, resistência vascular sistêmica diminuída e redução do gradiente arteriovenoso de oxigênio.^{7,8,9,10}

A inflamação intrarrenal induz alterações microvasculares intrarrenais resultando em diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) com um desequilíbrio entre resistência pós-glomerular, além de afetar a funções tubular e glomerular. A presença de comorbidades aumenta ainda mais o risco de LRA. As consequências da vasoconstrição renal prolongada não são claramente elucidadas, mas podem induzir fibrose intersticial tubular e potencializar o risco de LRA.⁷ Pacientes com cirrose apresentam débito cardíaco aumentado, resistência vascular sistêmica diminuída e redução do gradiente arteriovenoso de oxigênio.¹¹ O aumento do débito cardíaco é secundário à diminuição da resistência vascular sistêmica, tendo importante papel na retenção de sódio e água e a evolução para ascite e SHR.^{12,13} A queda da resistência vascular sistêmica secundária à vasodilatação arterial mediada pelo óxido nítrico leva a um estado de hipovolemia efetiva. A hipovolemia, por sua vez, ativa sistemas vasoconstrictores como o SNS e o SRAA, que levam ao aumento da frequência cardíaca e da absorção renal de sódio e água na tentativa de restaurar a volemia. Apesar da ativação dos sistemas neuro-humorais, o paciente com cirrose apresenta hiporreatividade vascular à noradrenalina e à angiotensina-II, provavelmente relacionada ao óxido nítrico. Acrescente-se que este mediador apresenta ainda efeito direto na diminuição da contratilidade cardíaca e no estímulo para hipertrofia miocárdica.^{9,10} A Figura 2 apresenta de maneira resumida a fisiopatologia da lesão renal aguda na cirrose.⁷

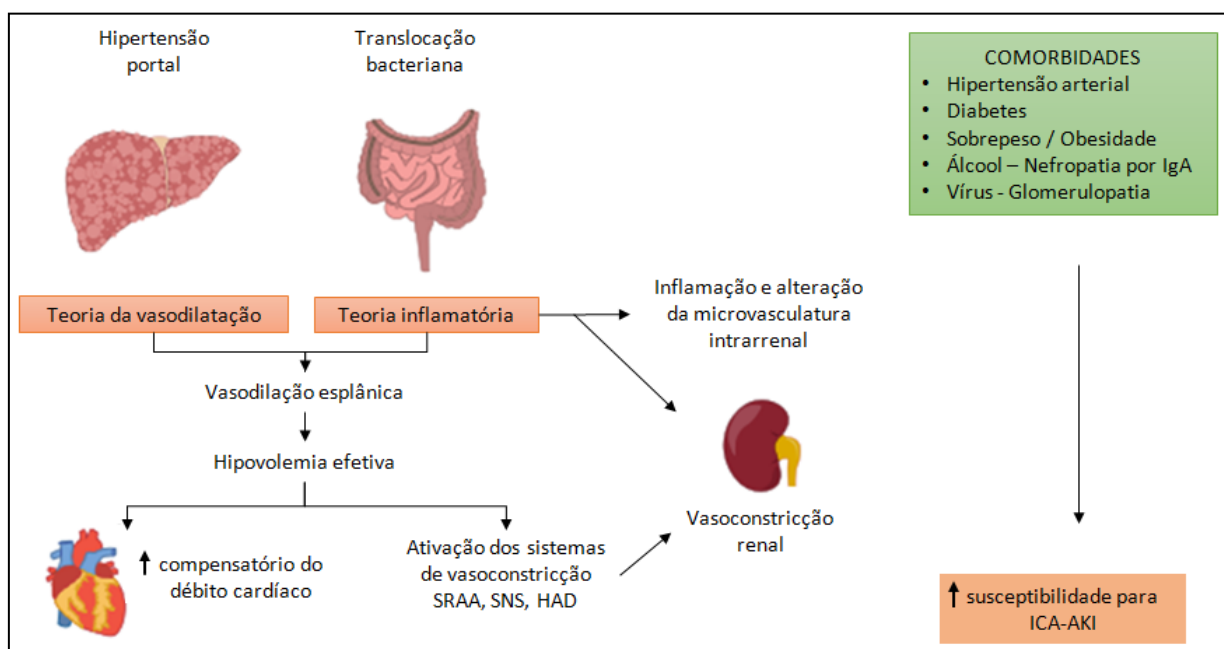


Figura 2: Fisiopatologia da lesão renal aguda na cirrose.

SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona; SNS: Sistema Nervoso Simpático; HAD: hormônio antidiurético; ICA-AKI: *International Club of Ascites – Acute Kidney Injury*. Adaptado de Francoz C, et al. 2016.⁷

1.3 Evolução do conceito de LRA no paciente com cirrose

A insuficiência renal aguda (IRA) é definida como uma redução significativa da TFG. O critério diagnóstico tradicional é o aumento da creatinina sérica (sCr) $> 50\%$ da linha de base até um valor final $\geq 1,5$ mg/dL ($133 \geq \mu\text{mol/L}$).^{8,9} No entanto, sCr como um biomarcador da função renal tem muitas limitações na prática clínica, uma vez que é influenciada pelo peso corporal, estado nutricional, raça, idade e gênero.¹⁴ O uso de sCr em pacientes com cirrose também é afetada por: diminuição da formação de creatina nos músculos, secundária à desnutrição e sarcopenia, aumento da secreção tubular renal da creatinina, aumento do volume de distribuição na cirrose que pode diluir sCr e interferência dos valores de sCr pela bilirrubina elevada. Como consequência, a medida de sCr em pacientes com cirrose superestima a função renal.^{15,16} Além disso, o limiar fixo não leva em conta as alterações dinâmicas ocorridas nos dias ou semanas que precedem a alteração renal, que são necessárias para distinguir entre lesão renal aguda ou crônica.¹ Outro ponto importante é que a creatinina sérica idealmente deve ser medida por kit específico com calibração rastreável em relação a padrões de referência internacionais a partir da metodologia IDMS (espectrometria de massa de diluição isotópica). Essa recomendação visa tornar mais precisa a estimativa da TFG baseada na dosagem de creatinina.¹⁷

Nos últimos anos, têm sido propostas mudanças nos critérios diagnósticos de IRA, agora denominada de LRA. Em particular, duas publicações merecem destaque: *Acute Dialysis Quality Initiative group for the Risk, Injury, Failure, Loss of Renal Function and End-Stage Renal Disease (RIFLE) criteria*¹⁸ e *Acute Kidney Injury Network (AKIN) group for the AKIN criteria*.¹⁹ Mais recentemente, um grupo de especialistas combinaram parte dos critérios AKIN (aumento de sCr de 0,3 mg/dL (26,5 $\mu\text{mol/L}$) em 48 h ou por $\geq 50\%$ da linha de base associado a redução do débito urinário para $< 0,5$ ml/kg/h em > 6 h) como parte dos critérios RIFLE (aumento de sCr $\geq 50\%$ em uma semana ou uma redução da TFG de $> 25\%$, juntamente com uma redução do débito urinário para $< 0,5$ ml/kg/h durante > 6 h), levando à proposta do *Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) criteria*.²⁰ No entanto, o uso da redução do débito urinário em pacientes com cirrose e ascite como critério diagnóstico é questionável, visto que estes pacientes são frequentemente oligúricos com retenção de sódio e água e ainda podem manter uma TFG relativamente normal.²¹ Inversamente, estes pacientes podem ter um aumento na diurese devido ao tratamento com diuréticos. Além disso, a coleta de urina é frequentemente imprecisa nesses pacientes e disponível em tempo inadequado.²¹

O uso de alterações dinâmicas da sCr torna-se o principal parâmetro na definição do diagnóstico de LRA no paciente cirrótico. O *International Club of Ascites (ICA)* organizou

uma reunião de consenso em 2015 a fim de alcançar uma nova definição de LRA nos pacientes com cirrose, propondo os critérios ICA-AKI (*International Club of Ascites – Acute Kidney Injury*).²¹ Algumas alterações dos critérios KDIGO foram adotadas: não incluir a redução do débito urinário; ampliar o prazo para detecção da sCr de base para os últimos 3 meses antes da admissão quando um valor dentro dos primeiros 7 dias não estiver disponível e não incluir o cálculo inverso da aplicação MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*).

De acordo com o ICA-AKI, LRA é conceituada como um aumento de creatinina sérica $\geq 0,3\text{mg/dL}$ em 48 horas ou um aumento percentual de creatinina sérica $\geq 50\%$ do basal conhecido ou presumivelmente ocorrido nos últimos 7 dias, podendo se estender até os últimos 3 meses. As principais diferenças entre estes novos critérios em comparação com os critérios convencionais em pacientes com cirrose são os seguintes: (1) o aumento absoluto na sCr é considerado; (2) o limiar de $1,5\text{ mg / dL}$ ($133\text{ }\mu\text{mol/L}$) é abandonado e (3) foi criado um sistema de estadiamento para avaliar a progressão de fase da LRA. O Quadro 1 apresenta os critérios de LRA na população geral e em pacientes com cirrose.²¹

Quadro 1: Critérios de LRA na população geral e em pacientes com cirrose.

	RIFLE¹⁸	AKIN¹⁹	KDIGO²⁰	Critérios convencionais em cirrose^{8,9}
Critérios diagnósticos	Aumento de Cr $\geq 1,5$ vezes o valor basal em até 7 dias OU queda da TFG $>25\%$ OU Volume urinário $<0,5$ mL/kg/h por 6h.	Aumento de Cr $\geq 0,3$ mg/dL em 48h OU aumento de Cr $\geq 1,5$ vezes o valor basal em 48h OU Volume urinário $<0,5$ mL/kg/h por 6h.	Aumento de Cr $\geq 0,3$ mg/dL em 48h OU aumento de Cr $\geq 1,5$ vezes o valor basal, conhecido ou presumivelmente ocorrido nos últimos 7 dias OU Volume urinário $<0,5$ mL/kg/h por 6h	Aumento percentual de Cr $\geq 50\%$ para um valor final de Cr $\geq 1,5$ mg/dL
Estadiamento	<p>Risco: Aumento de Cr 1,5-1,9 vezes o valor basal OU queda da TFG 25-50%; OU Volume urinário $<0,5$ mL/kg/h por 6h.</p> <p>Lesão: Aumento de Cr 2,0-2,9 vezes o basal OU queda da TFG 50-75%; OU Volume urinário $<0,5$ mL/kg/h por 12h.</p> <p>Insuficiência: Aumento de Cr $\geq 3,0$ vezes o basal OU queda da TFG $>75\%$ OU Cr $\geq 4,0$ mg/dL com aumento agudo $\geq 0,5$ mg/dL OU Volume urinário $<0,3$ mL/kg/h por ≥ 24h OU anúria por ≥ 12h</p>	<p>Estádio 1: Aumento de Cr 1,5-1,9 vezes o valor basal OU aumento de Cr $\geq 0,3$ mg/dl OU Volume urinário $<0,5$ mL/kg/h por 6h</p> <p>Estádio 2: Aumento de Cr 2,0-2,9 vezes o basal OU Volume urinário $<0,5$ mL/kg/h por 12h</p> <p>Estádio 3: Aumento de Cr $\geq 3,0$ vezes o basal OU Cr $\geq 4,0$ mg/dL com aumento agudo $\geq 0,5$ mg/dL OU Volume urinário $<0,3$ mL/kg/h por ≥ 24h OU Anúria por ≥ 12h</p>	<p>Estádio 1: Aumento de Cr 1,5-1,9 vezes o valor basal OU aumento de Cr $\geq 0,3$ mg/dl OU Volume urinário $<0,5$ mL/kg/h por 6h</p> <p>Estádio 2: Aumento de Cr 2,0-2,9 vezes o valor basal OU Volume urinário $<0,5$ mL/kg/h por 12h</p> <p>Estádio 3: Aumento de Cr $\geq 3,0$ vezes o valor basal OU Cr $\geq 4,0$ mg/dL OU início de terapia de substituição renal OU Volume urinário $<0,3$ mL/kg/h por ≥ 24h OU anúria por ≥ 12h</p>	

RIFLE: *Loss of Renal Function and End-Stage Renal Disease criteria*; AKIN: *Acute Kidney Injury Network group criteria*; KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcome criteria*; Cr: creatinina sérica; TFG: taxa de filtração glomerular.

Dessa forma, a LRA pode ser classificada em:

- Estádio 1: elevação de creatinina sérica $\geq 0,3\text{mg/dL}$ OU elevação de creatinina sérica $\geq 1,5$ a $2,0$ vezes o valor basal.
- Estádio 2: elevação de creatinina sérica $> 2,0$ a $3,0$ vezes o valor basal.
- Estádio 3: elevação de creatinina sérica $> 3,0$ vezes o valor basal OU creatinina sérica $\geq 4,0\text{mg/dL}$ com elevação aguda de $\geq 0,3\text{mg/dL}$ OU início de terapia de substituição renal.

Uma das críticas à classificação ICA-AKI foi a sua adoção sem a demonstração de que apresentaria melhor acurácia em relação ao conceito tradicional de LRA nos pacientes com cirrose na predição de desfechos clínicos importantes. De fato, os trabalhos que fizeram a comparação das novas classificações da LRA com o conceito tradicionalmente utilizado mostraram superioridade deste último.^{22,23} Outros trabalhos defendem que o valor de corte da creatina sérica em $1,5\text{mg/dL}$ ainda deva ser considerado.¹⁴ Piano *et al.* (2013) avaliaram 233 pacientes com cirrose e ascite durante internação hospitalar e observaram que o conceito tradicional teve maior valor preditivo positivo de mortalidade intrahospitalar e valor preditivo negativo semelhante.²²

Assim, observa-se que a nova classificação de LRA em cirrose proposta pelo último consenso internacional ainda está sujeita a considerável controvérsia no que diz respeito à sua superioridade em relação ao conceito tradicionalmente aceito, e provavelmente passará por revisões.

1.4 Justificativa

Considerando a alta frequência de LRA no paciente com cirrose, sua morbimortalidade associada e sabendo que o tratamento adequado modifica o desfecho de maneira significativa, faz-se necessário avaliar o impacto dos novos critérios diagnósticos de lesão renal aguda em pacientes cirróticos em nosso meio, principalmente no que diz respeito ao prognóstico, evolução para transplante hepático e mortalidade. A carência de dados nacionais a respeito da prevalência de disfunção renal nesta população de pacientes também justifica esta avaliação prospectiva.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral:

Avaliar a aplicação dos novos critérios diagnósticos de LRA (ICA-AKI) em pacientes com cirrose admitidos em hospital terciário.

2.2 Objetivos específicos:

Avaliar a prevalência da LRA nos pacientes cirróticos internados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) no período do estudo.

Avaliar a concordância do critério tradicional com o critério ICA-AKI no diagnóstico de LRA.

Avaliar as características clínicas e laboratoriais, etiologias de LRA, fatores de risco, resposta ao tratamento, evolução para transplante hepático e mortalidade.

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo e prospectivo, observacional e unicêntrico.

3.2 Local e participantes

A população foi constituída por pacientes com diagnóstico de cirrose realizado por biópsia ou pela combinação de achados clínicos, radiológicos, laboratoriais e/ou endoscópicos, internados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP) sob os cuidados da Disciplina de Gastroenterologia Clínica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp no período de outubro de 2016 a agosto de 2017.

Todos os pacientes internados com cirrose durante o período do estudo foram convidados a participar da fase de rastreamento, com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Essa etapa ocorreu nas primeiras 24h de internação hospitalar com coleta de dados clínicos e laboratoriais. A realização dos exames laboratoriais séricos e urinários seguiu a rotina do serviço. O estudo teve um braço de análise retrospectiva com inclusão de pacientes no período de outubro de 2016 a abril de 2017. No período de maio de 2017 a agosto de 2017 os pacientes foram incluídos de forma prospectiva.

O seguimento foi realizado durante toda a internação até a alta hospitalar ou até a evolução para transplante hepático ou óbito. Durante o seguimento, foi considerado apenas o primeiro episódio de LRA durante cada internação. Entretanto, pacientes que evoluíram com melhora da LRA e alta hospitalar e posteriormente apresentaram nova internação com LRA durante o período do estudo, foram incluídos novamente e cada internação foi avaliada separadamente.

3.3 Definições de critérios

3.3.1 Critérios de inclusão

- Idade maior que 18 anos;
- Diagnóstico de cirrose por critérios histológicos ou a partir de achados característicos em exame clínico, exames laboratoriais, endoscópicos e/ou de imagem;
- Concordância em participar no estudo com assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.3.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com carcinoma hepatocelular com estadiamento superior aos critérios de Milão (nódulo único menor que 5 cm ou até 3 nódulos menores que 3 cm)²⁴ ou qualquer outra neoplasia que não carcinoma hepatocelular (exceto dermatológico não melanoma).

- Insuficiência renal crônica previamente conhecida (TFG <60 ml/min/1,73m² por período ≥ 3 meses) com proteinúria maior que 500mg/24 horas ou alterações morfológicas compatíveis com nefropatia crônica à ultrassonografia de rins e vias urinárias ou estar em diálise previamente à inclusão no estudo;

- Transplante hepático previamente à inclusão no estudo;

- Presença de comorbidades graves (incluindo insuficiência cardíaca classe funcional IV, doença pulmonar obstrutiva crônica O₂ dependente);

- Gravidez;

- Doença hemolítica ou uso de anticoagulante cumarínico, por alterar o tempo de protrombina e índice internacional normalizado (INR) e interferir no cálculo dos escores hepáticos de prognóstico;

- Internação para procedimentos eletivos, por menos de 48 horas.

3.4 Variáveis estudadas

Foram avaliadas medidas clínicas e laboratoriais, etiologia da LRA, tratamento implementado, evolução para diálise, transplante hepático, mortalidade intra-hospitalar, em 30 dias e em três meses. Os dados coletados na ficha de coleta (Anexo A) foram inseridos em um banco de dados e posteriormente avaliados.

3.4.1 Dados demográficos

Idade, data de nascimento, gênero, peso, altura.

3.4.2 Dados epidemiológicos

Etiologia da cirrose. Presença de comorbidades conhecidas previamente (hipertensão arterial, diabetes). Tempo de diagnóstico da cirrose e número de internações por cirrose descompensada nos últimos 6 meses.

3.4.3 Complicações prévias da cirrose

Ascite, peritonite bacteriana espontânea (PBE), varizes esofágicas (VE), hemorragia digestiva alta varicosa, encefalopatia hepática (EH), carcinoma hepatocelular (CHC) e disfunção renal prévia.

3.4.4 Escores hepáticos prognósticos

A cirrose compensada é geralmente distinguida da cirrose descompensada através do escore de Child-Turcotte-Pugh.²⁵ O escore é calculado somando-se os pontos dos cinco fatores descritos no quadro 2, variando entre 5 e 15. As classes de Child-Turcotte-Pugh são A (escore de 5 a 6), B (7 a 9) ou C (≥ 10). A cirrose é definida como descompensada em pacientes com um escore ≥ 7 (classe B).

Quadro 2: Escore de Child-Turcotte-Pugh.

	1 Ponto	2 Pontos	3 Pontos
Bilirrubina total (mg/dL)	< 2	2–3	> 3
Albumina (g/dL)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Ascite	Ausente	Leve (ou suprimida com medicação)	Moderada a grave (ou refratária)
Encefalopatia Hepática	Ausente	Grau I–II	Grau III–IV

INR: índice internacional normalizado, g:grama, mg:miligrama, dL: decilitro

A gravidade da cirrose também foi avaliada pelo escore de MELD (*Model for End-Stage Liver Disease Score*), uma escala logarítmica composta de creatinina, INR e bilirrubinas, variáveis associadas com prognóstico na cirrose descompensada^{26,27}. Foi avaliado também o escore MELD-Sódio (MELD-Na) que acrescenta este eletrólito na avaliação.

3.4.5 Fatores precipitantes de disfunção renal

Foram avaliados fatores precipitantes de disfunção renal, como: uso de drogas nefrotóxicas nos últimos 30 dias [uso de contraste radiológico iodado, anti-inflamatórios não hormonais (AINEs), aminoglicosídeos, polimixina, etc.]; condições associadas à hipovolemia e choque; uso de drogas vasoativas; uso prévio de medicações diuréticas (tipo e doses); realização de paracentese de alívio nos últimos 30 dias e reposição adequada de albumina pós paracentese (6-8 gramas por litro retirado em paracenteses ≥ 5 litros); quadro infeccioso nos sete dias que antecederam a piora da função renal; hemorragia digestiva alta associada à hipertensão portal; trombose aguda de veia porta e ter sido submetido à cirurgia ou trauma.

Choque foi definido segundo o *American College of Chest Physicians (ACCP)*, como hipotensão persistente apesar de ressuscitação volêmica adequada (pelo menos 20mL/kg de cristalóides). Os critérios de hipotensão são: pressão arterial sistólica menor que 90mmHg,

pressão arterial média menor que 70mmHg, queda de mais de 40mmHg na pressão arterial sistólica e/ou pressão arterial sistólica menor que dois desvios-padrão abaixo do normal para a idade.²⁸

3.4.6 Características associadas à função renal

Classificação da etiologia da LRA (pré-renal, síndrome hepatorenal, renal, pós-renal).

Níveis de creatinina sérica:

- Creatinina prévia/ basal (Creatinina dos últimos 7 dias, podendo considerar a creatinina até dos últimos 3 meses);
- Creatinina na admissão hospitalar;
- Creatinina no momento do diagnóstico de LRA (ICA-AKI);
- Creatinina máxima atingida durante avaliação;

Classificação de ICA-AKI (no momento do diagnóstico e valor máximo), levando em consideração se houve progressão do estágio;

Resolução da LRA (descrita adiante).

A mensuração da creatinina sérica foi realizada pelo método de Jaffé não compensado, cinético colorimétrico (Roche Diagnóstica Brasil Ltda.).

3.4.7 Estadiamento da lesão renal aguda

A LRA pode ser classificada em:

- Estádio 1: elevação de creatinina sérica $\geq 0,3\text{mg/dL}$ OU elevação de creatinina sérica $\geq 1,5$ a 2,0 vezes o valor basal. Foi realizada subdivisão em estadio 1A aqueles com $\text{sCr} < 1,5\text{mg/dL}$ e estadio 1B aqueles com $\text{sCr} \geq 1,5\text{mg/dL}$.
- Estádio 2: elevação de creatinina sérica $> 2,0$ a 3,0 vezes o valor basal.
- Estádio 3: elevação de creatinina sérica $> 3,0$ vezes o valor basal OU creatinina sérica $\geq 4,0\text{mg/dL}$ com elevação aguda de $\geq 0,3\text{mg/dL}$ OU início de terapia de substituição renal.

3.4.8 Variáveis Clínicas

Foram avaliados os valores de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e pressão arterial (PA) na admissão hospitalar, no momento do diagnóstico de LRA e imediatamente antes a infusão de albumina humana a 20 % endovenosa.

3.4.9 Variáveis Laboratoriais

Foram avaliados os exames laboratoriais iniciais em até 48 horas da admissão: Exames séricos: albumina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina total e frações, tempo de protrombina e INR, ureia, creatinina, sódio, potássio, leucograma, número total de plaquetas e proteína C reativa (PCR). Exames urinários: urina 1, sódio urinário, potássio urinário, creatinina urinária, albuminúria e proteinúria.

3.4.10 Complicações e evolução após diagnóstico de LRA

Desenvolvimento de complicações associadas à cirrose hepática (ascite, PBE, HDA), evolução para terapia de substituição renal e desfecho (alta hospitalar, transplante hepático e óbito).

3.5 Definições

3.5.1 Cirrose:

Diagnóstico a partir de critérios histológicos ou a partir de achados característicos em exame clínico, exames laboratoriais, endoscópicos e/ou de imagem.

3.5.2 LRA:

Diagnóstico de LRA pelo critério ICA-AKI.²¹

3.5.3 Tipos de LRA

3.5.3.1 LRA pré-renal:

- Identificação de fatores deflagradores de hipovolemia.
- Ausência de doença parenquimatosa renal (proteinúria maior do que 500 mg/dl, hematúria maior do que 50 células por campo de grande aumento ou achados ultrassonográficos anormais).
- Melhora da LRA após tratamento e/ou descontinuação do agente precipitante e pela expansão volêmica adequada.

3.5.3.2 Síndrome hepatorenal:²¹

- Cirrose com ascite;
- Não melhora da creatinina sérica (para valores menores ou iguais à creatinina de base) depois de dois dias ou mais de ausência de diuréticos e expansão volêmica com albumina; LRA definida pelos critérios de ICA-AKI.
- Ausência de choque;

- Ausência de tratamento recente ou atual com drogas nefrotóxicas;
- Ausência de doença parenquimatosa renal (proteinúria maior do que 500 mg/dL, hematúria maior do que 50 células por campo de grande aumento ou achados ultrassonográficos anormais).

3.5.3.3 LRA Renal

- Evidência de doença renal parenquimatosa: proteinúria maior do que 500 mg/dL, hematúria maior do que 50 células por campo de grande aumento, achados ultrassonográficos anormais, fração de excreção de sódio superior 1% (na ausência de uso de diuréticos) e/ou
 - LRA imediatamente após choque,
 - LRA durante ou após tratamento com drogas sabidamente nefrotóxicas sem outra causa para a disfunção renal.

3.5.3.4 LRA Pós-renal:

Evidência de obstrução pós-renal à passagem de urina.

3.5.4 Evolução Estádio ICA-AKI

3.5.4.1 ICA-AKI inclusão:

Cálculo baseado na creatinina da chegada em relação à creatinina basal (creatinina dos últimos sete dias, podendo considerar a creatinina até dos últimos três meses); quando não disponível, foi considerada a creatinina da admissão.

3.5.4.2 ICA-AKI máximo:

Cálculo baseado na creatinina máxima em relação a basal; quando não conhecida creatinina basal, cálculo baseado na creatinina de admissão.

3.5.4.3 Resolução ICA-AKI

- Completa: regressão do estágio ICA-AKI no desfecho, em relação ao ICA-AKI de inclusão no estudo, associada à redução dos níveis de creatinina a valores inferiores ao basal ou de até 0,2mg/dL acima do basal.
- Parcial: regressão do estágio ICA-AKI no desfecho, em relação ao ICA-AKI de inclusão no estudo, associada à manutenção da creatinina em 0,3mg/dL acima do valor basal.
- Não resolução: não regressão do ICA-AKI no desfecho. Morte não foi considerada progressão do ICA-AKI.

3.6 Protocolo de assistência

A abordagem da LRA no paciente com cirrose foi feita de acordo com as recomendações atuais seguindo as diretrizes nacionais e internacionais.^{21,29} Inicialmente foi suspenso o uso de diuréticos e realizada hidratação venosa conforme a necessidade, associado à expansão volêmica com albumina (na dose de 1 g/kg, máximo de 100 g/dia, por dois dias consecutivos), paralelamente à investigação etiológica com avaliação do uso de drogas nefrotóxicas e/ou contrastes radiológicos iodados, análise de urina, além de investigação de focos infecciosos (punção de líquido ascítico, cultura de urina, hemocultura e radiografia de tórax) e da realização de ultrassonografia de rins e vias urinárias para observar sinais de doença renal parenquimatosa ou uropatia obstrutiva.

3.6.1 Tratamento

Os pacientes que não responderam às 48 horas de expansão volêmica com albumina e preencheram os critérios para SHR foram submetidos a controle diário de pressão arterial, frequência cardíaca e volume de diurese e tratados com terlipressina ou noradrenalina em associação com expansão volêmica com albumina humana 20% até queda da creatinina abaixo de 1,5mg/dL ou valores da creatinina de base, com reavaliações a cada 2 dias de tratamento, até, no máximo, 14 dias de tratamento, da seguinte maneira:

Albumina humana 20%:

Nos primeiros dois dias: dose de 1g/kg de peso Albumina humana 20%, até no máximo 100g/dia. Nos dias seguintes: 40g ao dia, com objetivo de manter a pressão venosa central (PVC) preferencialmente entre 10 e 15 cm de H₂O. Caso PVC acima de 15 cm de H₂O, reduzida a dose para 20g ao dia; se PVC acima de 18 cm de H₂O, ou sinais de insuficiência cardíaca ou congestão pulmonar, suspensão da albumina.

Terlipressina (ampola de 1 mg):

A dose de terlipressina inicial foi de 1mg EV de 6/6h, que foi aumentada caso não houvesse resposta (queda de 25% da creatinina sérica em dois dias) para 1mg EV 4/4h, 2mg EV 6/6h, até a dose máxima de 2mg EV 4/4h. O tempo máximo de tratamento foi de 14 dias, com a possibilidade de suspensão em menor tempo em casos com ocorrência de eventos adversos.

Noradrenalina (1 ampola de 4mg)

A dose foi realizada em infusão contínua endovenosa começando com 0,5 mg/h até 3 mg/h guiado pelo aumento de pressão arterial média e PVC.

3.6.2 Critérios de resposta terapêutica:

Resposta completa: redução do valor da creatinina até o valor de base ou de até 0,2mg/dL acima do basal em qualquer momento até os 14 dias. Nesses casos, encerram-se os vasoconstritores e albumina.

Ausência de resposta: necessidade de terapia dialítica ou aumento progressivo de creatinina com dose máxima de terlipressina. Nesses casos, suspendeu-se o tratamento.

Resposta parcial (creatinina diminuindo, porém ainda > 1,5mg/dL ou ao valor da creatinina de base) manter o tratamento até resposta completa ou por até 14 dias.

3.6.2 Indicação de terapia de substituição renal

A indicação de início da terapia de substituição renal seguiu as recomendações padrão para população cirrótica e não cirrótica, como a presença de sobrecarga de volume, hipercalemia grave, sinais de uremia e acidose metabólica grave.

A Figura 3 exemplifica o protocolo de abordagem e conduta da Disciplina de Gastroclínica da Unicamp no manejo da LRA em cirróticos.

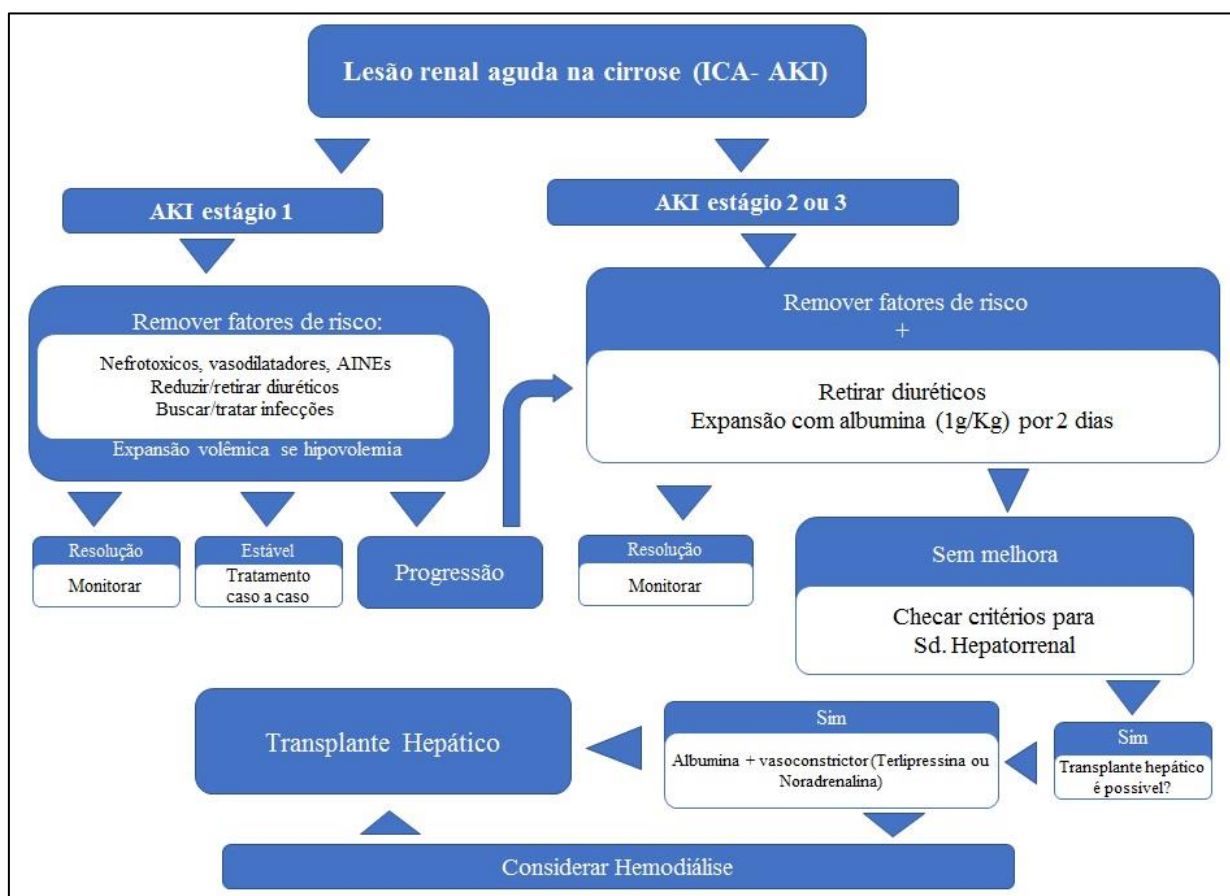


Figura 3: Abordagem da lesão renal aguda na cirrose.

ICA-AKI: *International Club of Ascites – Acute Kidney Injury*.; Sd. Hepatorrenal: Síndrome hepatorenal. Modificado de Angeli P, et al. *J hepatol* 2015.²¹

3.7 Análises estatísticas

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foram realizadas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis numéricas, com valores de média, desvio padrão (DP), valores mínimo, máximo e mediana. A concordância entre os dois critérios diagnósticos de lesão renal foi avaliada através do coeficiente Kappa. Para avaliar os fatores associados ao óbito, creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL e ICA-AKI foi usado o modelo de Prentice, Williams e Peterson (PWP) para eventos recorrentes³⁰. Esta ferramenta estatística foi necessária para permitir a inclusão de mais de uma internação por paciente ao longo do estudo, com ponderação de cada variável nos sujeitos com múltiplas internações. Na análise de regressão logística multivariada o critério de seleção de variáveis usado foi o *stepwise*. O mesmo modelo foi usado para comparar os grupos de óbito e não óbito dentro do grupo com LRA. Foi realizada regressão logística univariada e multivariada, esta última quando metodologicamente possível. Nesta análise, foram apresentados os valores de risco relativo (RR) e seu intervalo de confiança de 95% (IC 95%). O nível de significância adotado para o estudo foi de 5%, bicaudal. A análise estatística foi realizada por biomédicos estatísticos da Câmara de Pesquisa do Serviço de Estatística da Faculdade de Ciência Médicas da Unicamp utilizando o programa computacional *The SAS System for Windows (Statistical Analysis System)*, versão 9.4. SAS Institute Inc, 2002-2008, Cary, NC, USA.

3.8 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNICAMP (parecer nº 2.040.432 – Anexo B). Os pesquisadores estão cientes e declaram cumprir as diretrizes propostas, enfatizando o sigilo em relação à identidade dos pacientes. Também declaram que os dados serão utilizados apenas para fins de pesquisa, arquivados na UNICAMP e divulgados em congressos e revistas da área de saúde. Os pacientes foram incluídos após assinarem o TCLE (Anexo C).

4. RESULTADOS

4.1 Características da casuística

No período de outubro de 2016 a agosto de 2017 foram avaliadas 235 internações na enfermaria da Gastroclínica do HC-Unicamp, correspondendo a 148 pacientes. Dessas, 39 internações (34 pacientes) foram de pacientes não cirróticos, sendo excluídas do estudo. Das 196 internações (114 pacientes) restantes, 42 internações (39 pacientes) apresentavam pelo menos um dos critérios de exclusão. Dessa forma 154 internações (75 pacientes) preencheram os critérios, correspondendo à população do estudo. A Figura 4 apresenta o fluxograma do estudo e a população avaliada, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

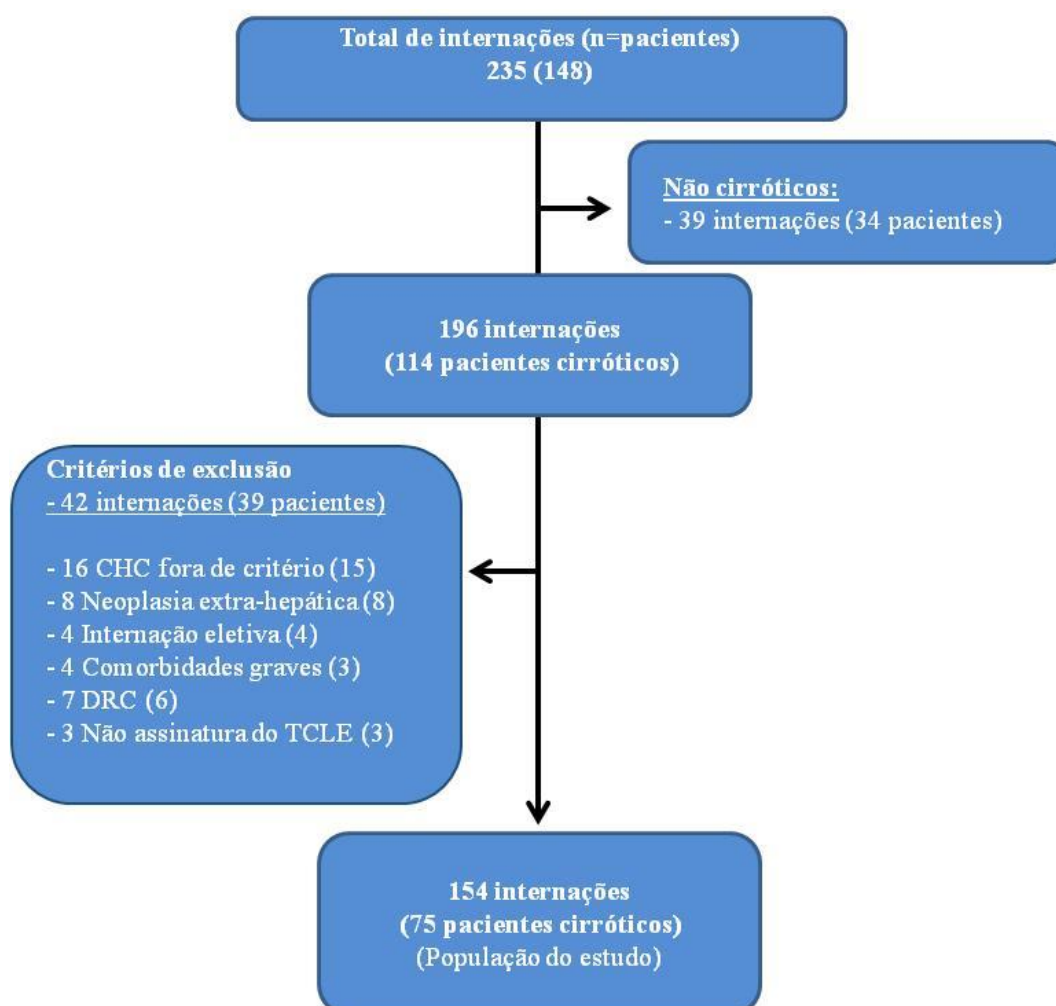


Figura 4: Fluxograma de inclusões e exclusões do estudo.

CHC: carcinoma hepatocelular; DRC: doença renal crônica; TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido.

Dos 75 pacientes estudados, a idade média foi de 56,49 anos (com desvio padrão de $\pm 9,65$), sendo a maioria do gênero masculino, 60% (45 pacientes). A principal etiologia da cirrose foi o álcool, seja isoladamente em 36% (27 pacientes) ou em associação com etiologias virais em 56% (42 pacientes). Agrupamos em outras etiologias dois casos de síndrome de Budd-Chiari, dois casos de colangite biliar primária, um caso de colangite esclerosante primária, um caso de hepatite autoimune e uma associação entre hepatite autoimune e colangite biliar primária. Em treze pacientes não foi possível definir a etiologia da cirrose, sendo denominados de criptogênica.

A grande maioria dos pacientes já havia apresentado alguma complicação da cirrose antes da internação, em destaque a ascite e a presença de varizes de esôfago, ambas com 87,67% (64 pacientes). Dos 75 pacientes, 24 pacientes (32,88%) já tinham apresentado disfunção renal prévia à primeira internação do estudo. Quando utilizados os escores de prognóstico, 30 pacientes eram Child-Pugh B (40,5%) e 43 pacientes eram Child-Pugh C (58,1%), com uma pontuação média de 9,82 (DP $\pm 1,63$). Apenas um paciente era Child-Pugh A, o qual foi internado por um quadro de pancreatite. Com relação ao escore de MELD dos pacientes internados, a média foi de 18,15.

A Tabela 1 traz as características clínicas do total dos pacientes (75), enquanto que a Tabela 2 traz as características clínicas do total de internações (154).

Tabela 1 Descrição quanto a idade, gênero, etiologia da cirrose, complicações prévias, tempo de diagnóstico, número de internações nos últimos 6 meses e comorbidades dos pacientes internados no período do estudo.

Variáveis		Total de Pacientes (75)	
Idade em anos (média \pm DP)		56,49	$\pm 9,65$
Gênero (%)	Masculino	45	60%
	Feminino	30	40%
Etiologia da cirrose (%)			
	Álcool	27	36%
	Álcool + HCV	13	17,33%
	Álcool + HBV	2	2,67%
	HCV	12	16,00%
	HBV	1	1,33%
	Criptogênica	13	17,33%
	Outras	7	9,33%
Complicações prévias da cirrose (%)			(73)
	Ascite	64	87,67%
	PBE	10	13,70%
	VE	64	87,67%
	HDA	33	45,21%
	EH	37	50,68%
	CHC	10	13,70%
Disfunção renal prévia		24	32,88%
Tempo de diagnóstico em anos (média \pm DP)		5,38	$\pm 5,21$
Nº de internações em 6m (mediana, IC)		3	(0-6)
Child-Pugh Classificação (%)			(74)
	A	1	1,35%
	B	30	40,54%
	C	44	59,45%
Escore Child-Pugh (média \pm DP)		9,82	$\pm 1,63$
Escore Meld (média \pm DP)		18,15	$\pm 6,47$
Escore Meld-Na (média \pm DP)		20,63	$\pm 6,68$
Comorbidades			
	HAS	23	30,67%
	DM	27	36%
Uso de diuréticos			
	Furosemida	45	60%
	Espironolactona	47	62,67%
Uso de betabloqueador		34	45,33%

DP: desvio padrão, HCV: vírus da hepatite C, HBV: vírus da hepatite B, PBE: peritonite bacteriana espontânea, VE: varizes esofágicas; HDA: hemorragia digestiva alta; EH: encefalopatia hepática; CHC: carcinoma hepatocelular; Nº: número; IC: intervalo de confiança, Na: sódio; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus.

Tabela 2 Descrição quanto a etiologia da cirrose, complicações prévias, tempo de diagnóstico, número de internações nos últimos 6 meses, escores prognósticos, avaliação laboratorial e clínica do total de internações dos pacientes no período do estudo.

Variáveis	Total de internações (154)
Etiologia da cirrose (%)	
Álcool	51 33%
Álcool + HCV	16 12,30%
Álcool + HBV	12 7,80%
HCV	22 14,30%
HBV	1 0,06%
Criptogênica	39 25,30%
Outras	13 8,40%
Complicações prévias da cirrose (%)	(152)
Ascite	141 92,76%
PBE	43 28,29%
VE	139 91,45%
HDA	76 50%
EH	85 55,92%
CHC	28 18,42%
Disfunção renal prévia	88 57,89%
Tempo de diagnóstico em anos (média ± DP)	5,38 ± 4,94
Nº de internações em 6 m (mediana, IC)	0,48±1,6 (0-6)
Child-Pugh Classificação (%)	(153)
A	1 0,65%
B	74 48,37%
C	78 50,98%
Escore Child-Pugh (média ± DP)	9,73 ± 1,56
Escore Meld (média ± DP)	17,71 ± 5,82
Escore Meld-Na (média ± DP)	20,5 ± 6,47
Avaliação laboratorial (média ± DP)	
Albumina (g/dL)	2,63 ± 0,52
Bilirrubina total (mg/dL)	3,93 ± 6,40
INR	1,56 ± 0,29
Ureia (mg/dL)	60,35 ± 37,08
Sódio sérico (mEq/L)	133,00 ± 5,31
Potássio sérico (mEq/L)	4,53 ± 0,75
Leucócitos x10 ³	6,66 ± 4,01
Plaquetas x10 ³	109,50 ± 80,40
AST (U/L)	49,91 ± 36,26
ALT (U/L)	29,12 ± 28,60
PCR (mg/dL)	34,70 ± 28,80

Tabela 2 Continuação.

Variáveis	Total de internações (154)	
Avaliação clínica		
Encefalopatia	(153)	
Ausente	96	62,75%
Grau ½	46	30,07%
Grau ¾	11	7,19%
Ascite	(153)	
Ausente	10	6,54 %
Leve/Controlada	25	16,34%
Moderada/Acentuada	118	77,12%
Freq. cardíaca - bpm (média ± DP)	82	± 16
Freq. Respiratória - mrm (média ± DP)	19	± 03
PAS - mmHg (média ± DP)	115	± 19
PAD - mmHg (média ± DP)	71	± 14
Saturação de O ₂ - % (média ± DP)	95	± 05

DP: desvio padrão; HCV: vírus da Hepatite C; HBV: vírus da Hepatite B; PBE: peritonite bacteriana espontânea; VE: varizes esofágicas; HDA: hemorragia digestiva alta; EH: encefalopatia hepática; CHC: carcinoma hepatocelular; IC: intervalo de confiança, N°: número; Na: sódio; INR: índice internacional normalizado; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; PCR: proteína C reativa; bpm: batimentos por minuto; mrm: movimentos respiratórios por minuto; PAS: pressão arterial sistólica; mmHg : milímetros de mercúrio; PAD: pressão arterial diastólica.

A Figura 5 traz um gráfico evidenciando os motivos de internação. A principal causa de internação foi ascite com necessidade de paracentese, seguido por peritonite bacteriana espontânea e encefalopatia hepática. Observa-se que 90% dos motivos de internação estão associados diretamente à cirrose e suas complicações.

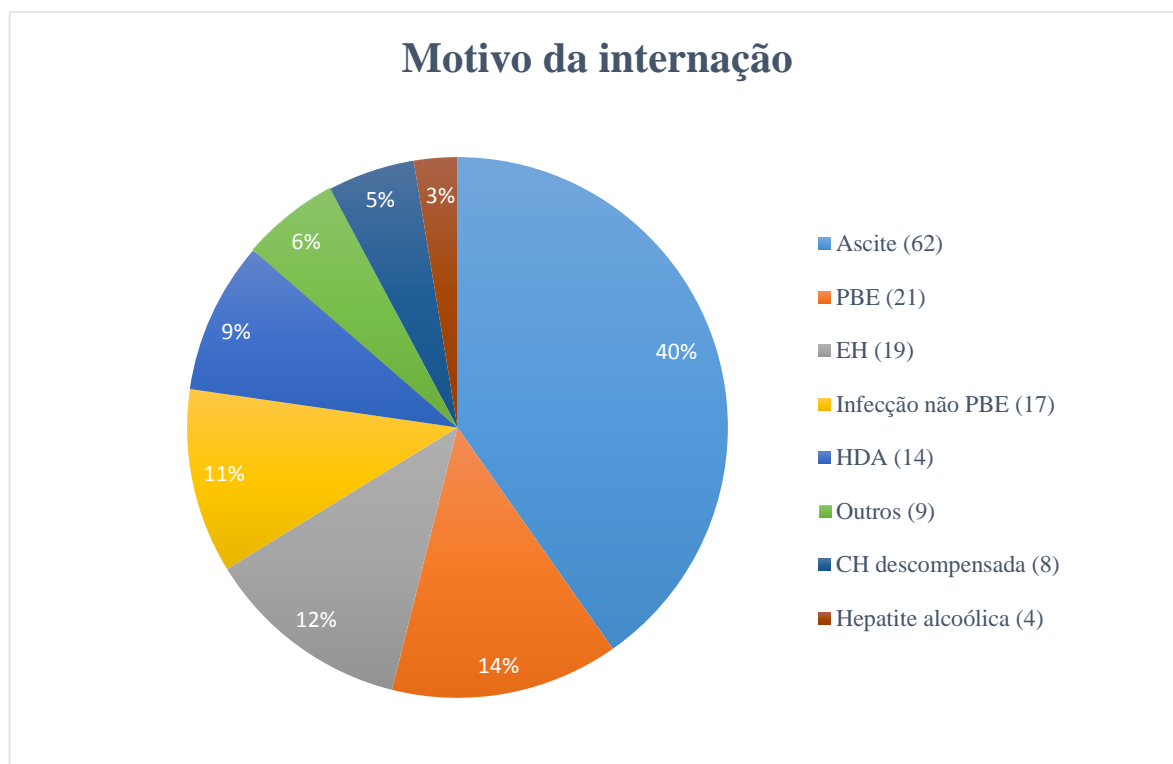


Figura 5: Motivos da Internação.

PBE: peritonite bacteriana espontânea; EH: encefalopatia hepática; HDA: hemorragia digestiva alta; CH: cirrose. (os valores em % foram arredondados).

4.2 Lesão Renal Aguda: prevalência e etiologias

Das 154 internações avaliadas, 89 (57,79%) cursaram com LRA de acordo com os critérios de ICA-AKI. Quando considerado apenas a primeira internação de cada paciente na análise, 41 dos 75 pacientes apresentaram LRA, resultando em uma prevalência de 54,67%. A principal etiologia foi pré-renal, sendo observada em 62 das 89 internações (69,66%), seguida da lesão renal intrínseca, ocorrendo em 24 internações (26,96%). Lesão renal aguda pós-renal foi observada em 3,37% daqueles que tiveram LRA. Analisando a LRA pré-renal, 85,48% (53/62) foram responsivas a volume, enquanto 14,51% (9/62) fecharam critérios para SHR. A Figura 6 apresenta a prevalência de LRA nesta coorte de pacientes, assim como sua etiologia.

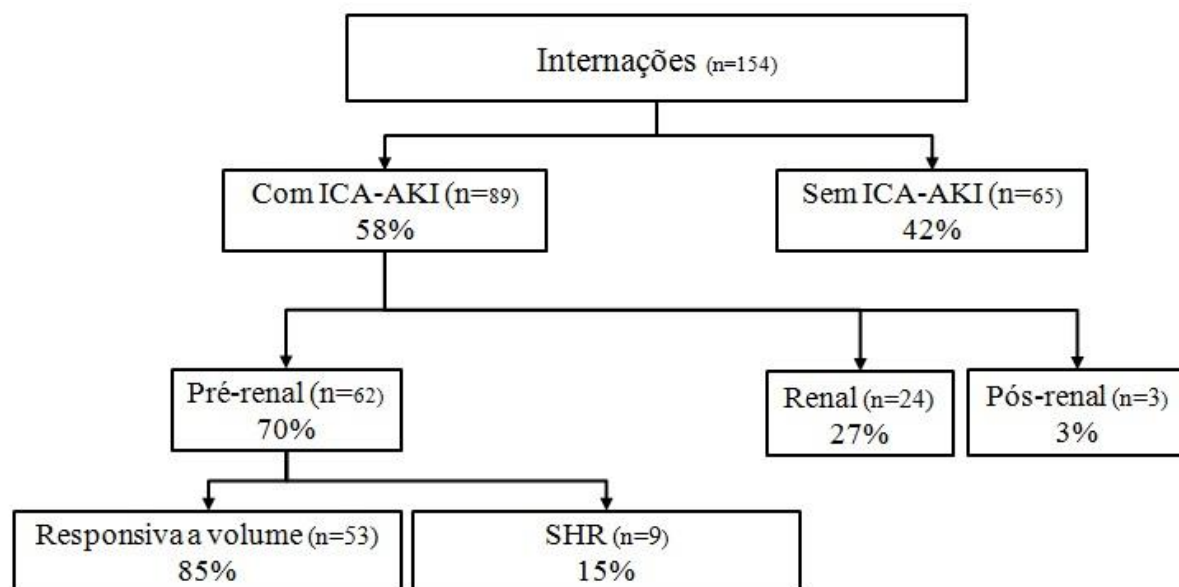


Figura 6: Prevalência de lesão renal aguda e etiologias.

(os valores em % foram arredondados) ICA-AKI: *International Club of Ascites – Acute Kidney Injury*; SHR: síndrome hepatorenal.

Utilizando o critério diagnóstico tradicional de lesão renal pelo aumento da creatinina sérica ($sCr \geq 50\%$ da linha de base até um valor final $\geq 1,5\text{mg/dL}$), 71 das internações (46,1%) cursaram com disfunção renal.

4.3 Concordância entre os critérios diagnósticos de lesão renal aguda

Para descrever a intensidade de concordância entre os dois critérios de LRA, o critério ICA-AKI e o critério tradicional de $SCr \geq 1,5\text{mg/dL}$ foi utilizada a análise de concordância Kappa. O valor de Kappa encontrado foi de 0,7293 (0,6237 – 0,8349), que corresponde a substancial concordância.

4.4 Fatores associados com ocorrência de lesão renal aguda

4.4.1 Critérios de ICA-AKI

Na análise dos fatores de risco para desenvolvimento de LRA, dentre as variáveis analisadas, teve significância estatística no modelo PWP de análise univariada o escore de MELD mais elevado ($20,1 \pm 6$ vs $14,4 \pm 3,6$, $p=0,0233$, RR: 1,046, IC95%: 1,006-1,087), níveis mais baixos de sódio sérico ($132,4 \pm 5,6$ vs $134,2 \pm 4,8$ mEq/L, $p=0,0053$, RR: 0,953, IC95%: 0,921-0,986), uso de furosemda ($p=0,0034$, RR: 2,062, IC95%: 1,270-3,348), uso de espironolactona ($p=0,0186$, RR: 1,803, IC95%: 1,103-2,948), presença de infecção ($p=0,037$, RR: 2,183, IC95%: 1,288-3,701) e uso de drogas nefrotóxicas ($p=0,0349$, RR: 2,044, IC95%: 1,052-3,971), conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3 Fatores de risco para desenvolvimento de LRA ICA/AKI– Modelo PWP - Análise univariada.

	Sem LRA (65)		Com LRA (89)		p-valor	RR	IC95%
Idade (anos) (média ± DP)	57,7	±9,6	57,8	±8,5	0,7640	1,004	0,978-1,030
Masculino / feminino	40(60,6%)	/26(39,4%)	47(53,4%)	/41(46,6%)	0,1339	0,700	0,440-1,116
Etiologia da cirrose (%)							
Álcool	35	53,84%	44	49,43%	0,0548	0,624	0,386-1,010
HCV	22	33,84%	16	17,97%	0,7208	1,112	0,621-1,992
HBV	8	12,3%	5	5,61%	0,7371	0,811	0,238-2,764
Criptogênica	15	23,07%	24	26,96%	0,4662	1,227	0,707-2,130
Complicações prévias da cirrose (%)							
Ascite	62	95,38%	79	88,76%	0,0701	2,418	0,930-6,288
PBE	21	32,3%	22	24,71%	0,1858	1,568	0,805-3,051
VE	59	90,76%	80	89,88%	0,7871	0,895	0,400-2,003
HDA	33	50,76%	43	48,31%	0,9891	0,997	0,631-1,574
EH	32	49,23%	53	59,55%	0,5573	1,152	0,718-1,847
CHC	12	18,46%	16	17,97%	0,9415	1,024	0,547-1,916
Disfunção renal prévia (%)	36	55,38%	52	58,42%	0,2481	1,372	0,802-2,348
Child-Pugh Classificação (%)							
A	0		1	1,12%			
B	38	58,46%	36	40,44%			
C	27	41,53%	51	57,3%	0,5580	0,867	0,539-1,397
Escore Child-Pugh (média ± DP)	9,4	±1,4	10,0	±1,6	0,9058	1,009	0,870-1,171
Escore Meld (média ± DP)	14,4	±3,6	20,1	±6,0	0,0233*	1,046	1,006-1,087
Comorbidades							
HAS	12	18,46%	34	38,2%	0,1421	1,421	0,889-2,271
DM	29	44,61%	45	50,56%	0,4680	1,198	0,735-1,951
Uso de diuréticos							
Furosemida	39	60%	51	57,3%	0,0034*	2,062	1,270-3,348
Espironolactona	41	63,07%	54	60,67%	0,0186*	1,803	1,103-2,948
Uso de betabloqueador	33	50,76%	43	48,31%	0,5122	1,163	0,740-1,828
Infecção	17	26,15%	56	62,92%	0,0037*	2,183	1,288-3,701
Hipovolemia/Desidratação	11	16,92%	31	34,83%	0,9515	1,015	0,623-1,656
Choque	2	3,07%	23	25,84%	0,5264	0,841	0,491-1,439
Paracentese de alvío	34	52,3%	49	55,05%	0,3338	1,301	0,763-2,217
Uso de drogas nefrotóxicas	13	20%	18	20,22%	0,0349*	2,044	1,052-3,971
Cirurgia/Trauma	2	3,07%	3	3,37%	0,4472	0,453	0,059-3,496
Alb (g/dL) (média ± DP)	2,8	± 0,5	2,5	± 0,5	0,9635	0,989	0,630-1,555
INR (média ± DP)	1,5	± 0,3	1,6	± 0,3	0,5753	0,779	0,324-1,869
Bi (mg/dL) (média±DP)	2,6	± 1,7	4,9	± 8,2	0,1188	1,023	0,994-1,053
Na (mEq/L) (média ± DP)	134,2	± 4,8	132,4	± 5,6	0,0053*	0,953	0,921-0,986
Uréia (mg/dL)(média±DP)	43,3	± 16,9	72,9	± 42,6	0,0002*	1,009	1,004-1,014

LRA: lesão renal aguda; ICA-AKI: *International Club of Ascites – Acute Kidney Injury*; RR: risco relativo; DP: desvio padrão; HCV: vírus da hepatite C; HBV: vírus da hepatite B; PBE: peritonite bacteriana espontânea; VE: varizes esofágicas; HDA: hemorragia digestiva alta; EH: encefalopatia hepática; CHC: carcinoma hepatocelular; IC: intervalo de confiança; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; Alb: albumina; INR: razão normatizada internacional; Bi: bilirrubina total; Na: sódio; * $p < 0,05$.

Na análise multivariada, foram significativamente associadas com a ocorrência de LRA pelos critérios de ICA-AKI o escore de MELD ($p=0,0188$, RR 1,059, IC95%: 1,010-1,111) e uso de furosemida ($p=0,0014$, RR 2,695, IC95%: 1,465-4,960). Ou seja, entre todas as variáveis estudadas, as mais importantes para explicar LRA pelos critérios de ICA/AKI, considerando todas as internações, foram o MELD e uso de furosemida. O paciente com maior risco de LRA é o que apresenta valores elevados de MELD e faz uso de furosemida, conforme demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 Fatores de risco para desenvolvimento de LRA ICA/AKI– Modelo PWP - Análise multivariada.

Variável	Efeito	p-valor	RR	IC _{95%} (RR)
Escore MELD	Contínua	0,0188	1,059	1,010-1,111
Furosemida	Sim	0,0014	2,695	1,465-4,960

LRA: lesão renal aguda; ICA-AKI: *International Club of Ascites – Acute Kidney Injury*; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança.

4.4.2 Critérios convencionais de LRA

Na análise dos fatores de risco para desenvolvimento de LRA pelo critério convencional $sCr \geq 1,5$ mg/dL, dentre as variáveis analisadas, teve significância estatística no modelo PWP de análise univariada o escore de MELD mais elevado ($20,9 \pm 5,9$ vs $14,8 \pm 3,9$, $p=0,0016$, RR: 1,070, IC_{95%}: 1,026-1,117), níveis mais baixos de sódio sérico ($132,4 \pm 5,8$ vs $133,8 \pm 4,7$ mEq/L, $p=0,0165$, RR: 0,956, IC_{95%}: 0,922-0,992), frequência respiratória mais elevada ($20,2 \pm 2,9$ vs $19,3 \pm 2,4$ mrm, $p=0,0392$, RR 1,088, IC_{95%} 1,004-1,179), gênero feminino ($p=0,0283$, RR: 1,777, IC_{95%} 1,063-2,970), etiologia não alcoólica ($p=0,0238$, RR: 1,836, IC_{95%}: 1,084-3,110) uso de furosemida ($p=0,0403$, RR: 1,728, IC_{95%}: 1,024-2,913) e a presença de infecção ($p=0,0130$, RR: 2,096, IC_{95%}: 1,169-3,757), conforme demonstrado na Tabela 5. Não foi possível calcular o RR e o IC_{95%} do fator de risco cirurgia/trauma.

Na análise multivariada, foram significativamente associadas com a ocorrência de LRA pelo critério convencional de $sCr \geq 1,5$ mg/dL o escore de MELD ($p=0,0035$, RR 1,083, IC_{95%}: 1,026-1,142) e uso de espironolactona ($p=0,0312$, RR 2,144, IC_{95%}: 1,071-4,290). Ou seja, entre todas as variáveis estudadas, as mais importantes para explicar LRA pelo critério convencional, considerando todas as internações, foram o MELD e o uso de espironolactona. O paciente com maior risco de desenvolver LRA é o que apresenta valores elevados de MELD e faz uso de espironolactona (Tabela 6).

Tabela 5 Fatores de risco para desenvolvimento de LRA (sCr \geq 1,5mg/dL) - Modelo PWP – Análise univariada

	Sem LRA (81)		Com LRA (73)		p-valor	RR	IC95%
Idade (anos) (méd \pm DP)	57,7	$\pm 9,1$	58,4	$\pm 8,8$	0,3283	1,014	0,986-1,044
Masculino / feminino	50(61,7%)	/31(38,3%)	37(50,7%)	/36(49,3%)	0,0283*	1,777	1,063-2,970
Etiologia da cirrose (%)							
Álcool sim	44	54,3%	35	47,9%			
Álcool não	37	45,7%	38	52,1%	0,0239*	1,836	1,084-3,110
HCV	24	29,6%	14	19,2%	0,5490	1,213	0,645-2,282
HBV	7	8,6%	6	8,2%	0,3868	1,655	0,529-5,180
Criptogênica	20	24,7%	19	26,0%	0,6703	1,145	0,614-2,136
Complicações prévias da cirrose (%)							
Ascite	76	95,0%	65	90,3%	0,1051	2,223	0,846-5,840
PBE	28	35,0%	15	20,8%	0,7283	1,152	0,519-2,555
VE	74	92,5%	65	90,3%	0,5458	0,777	0,343-1,761
HDA	41	51,3%	35	48,6%	0,7917	0,935	0,569-1,537
EH	46	57,5%	39	54,2%	0,3647	0,792	0,478-1,312
CHC	15	18,8%	13	18,1%	0,8724	1,057	0,535-2,091
Disfunção renal prévia (%)	42	52,5%	46	63,9%	0,0586	1,755	0,980-3,144
Child-Pugh Classificação (%)							
A	0		1	1,36%			
B	45	56,3%	29	40,3%			
C	35	43,8%	43	59,7%	0,7740	0,926	0,546-1,569
Escore Child-Pugh (méd \pm DP)	9,4	$\pm 1,4$	10,1	$\pm 1,6$	0,6759	1,035	0,879-1,219
Escore Meld (méd \pm DP)	14,8	$\pm 3,9$	20,9	$\pm 5,9$	0,0016*	1,070	1,026-1,117
Comorbidades							
HAS	16	19,8%	30	41,1%	0,0924	1,550	0,930-2,583
DM	35	43,2%	39	53,4%	0,1994	1,420	0,831-2,428
Uso de diuréticos							
Furosemida	50	61,7%	40	54,8%	0,0403*	1,728	1,024-2,913
Espironolactona	52	64,2%	43	58,9%	0,0720	1,633	0,957-2,786
Uso de betabloqueador	41	50,6%	35	47,9%	0,4722	1,199	0,731-1,966
Infecção	26	32,09%	47	64,38%	0,0130*	2,096	1,169-3,757
Hipovolemia/Desidratação	15	18,51%	27	36,98%	0,3585	1,174	0,694-1,985
Choque	5	6,17%	20	27,39%	0,7917	0,917	0,520-1,615
Paracentese de líquido	41	50,61%	42	57,53%	0,1704	1,502	0,804-2,688
Uso de drogas nefrotóxicas	17	20,98%	14	19,17%	0,0695	0,508	0,244-1,056
Cirurgia/Trauma	3	3,70%	2	2,73%	0,9893	ND	ND
Albumina (g/dL) (média \pm DP)	2,7	$\pm 0,5$	2,6	$\pm 0,5$	0,7358	1,088	0,666-1,776
INR (média \pm DP)	1,5	$\pm 0,3$	1,6	$\pm 0,3$	0,9273	1,045	0,995-1,058
Bilirrubina (mg/dL) (média \pm DP)	2,8	$\pm 2,5$	5,1	$\pm 8,8$	0,1042	1,026	0,995-1,058
Na sérico (mEq/L) (média \pm DP)	133,8	$\pm 4,7$	132,4	$\pm 5,8$	0,0165*	0,956	0,922-0,992
Uréia (mg/dL) (méd \pm DP)	45,8	$\pm 16,5$	76,3	$\pm 46,0$	<0,0001*	1,011	1,005-1,016

LRA: lesão renal aguda; sCr: creatinina sérica; RR: risco relativo; DP: desvio padrão; HCV: vírus da hepatite C; HBV: vírus da hepatite B; PBE: peritonite bacteriana espontânea; VE: varizes esofágicas; HDA: hemorragia digestiva alta; EH: encefalopatia hepática; CHC: carcinoma hepatocelular; IC: intervalo de confiança; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; INR: razão normalizada internacional; Na: sódio; ND: não disponível; * $p < 0,05$.

Tabela 6 Fatores de risco para desenvolvimento de LRA (sCr \geq 1,5mg/dL) - Modelo PWP - Análise multivariada

Variável	Efeito	p-valor	RR	IC _{95%} (RR)
Escore MELD	Contínua	0,0035	1,083	1,026-1,142
Espironolactona	Sim	0,0312	2,144	1,071-4,290

LRA: lesão renal aguda; sCr: creatinina sérica; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança.

Durante a avaliação, não houve casos de hepatite viral aguda, hepatotoxicidade por droga e trombose aguda de veia porta nos pacientes cirróticos internados. A Figura 7 mostra a distribuição dos locais de infecção nessa população. A infecção do líquido ascítico ocorreu em 42% (27) dos pacientes infectados, seguido por cultura positiva em urina em 38% (25).

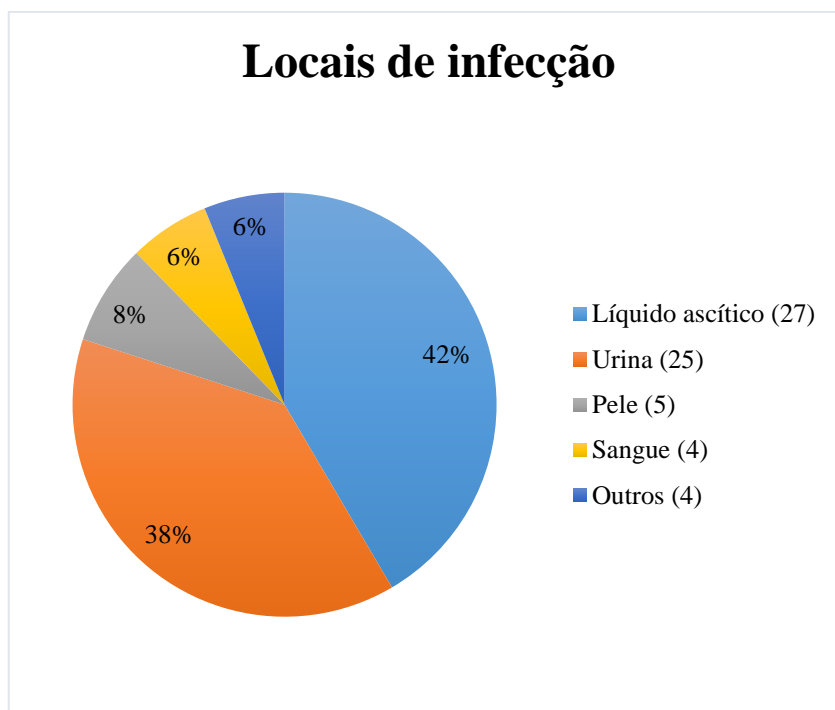


Figura 7: Distribuição dos locais de infecção nas internações.
(os valores em % foram arredondados).

4.5 Evolução da lesão renal aguda (ICA-AKI)

Das 89 internações com LRA ICA-AKI, 69 (77,52%) ocorreram já na admissão, as demais 20 ocorreram ao longo da internação. Cinquenta e nove (66,29%) eram inicialmente estadio 1, vinte e dois (24,72%) eram estágio 2 e oito (8,98%) eram estadio 3. Em 29,21% (26) houve progressão do estadio, dos pacientes inicialmente estadio 1, 37,28% (22) progrediram de estadio em comparação com 13,63% (3) do estadio 2. Morte não foi considerada progressão do ICA-AKI. Quando se classifica por etiologia, 61,53% (16) dos casos de progressão de estágio ICA-AKI correspondiam à etiologia renal. Não houve progressão de estadio nos casos de etiologia pós-renal.

O ICA-AKI máximo das internações foi de 41,57% (37) no E1, 31,46% (28) no E2 e 26,95% (24) no E3. Dois terços dos casos de ICA-AKI máximo E3 corresponderam à etiologia renal. Com relação à resposta ao tratamento 46,6% (41) tiveram resolução completa dos critérios ICA-AKI retornando para a sCr de base ou até 0,2mg/dL acima do valor basal. Em 24,72% (22) ocorreu resposta parcial com regressão do estadio, porém mantendo o valor de sCr > 0,3mg/dL acima do valor basal. Em 29,21% (26) não houve regressão do estadio. Das internações com resposta completa ao tratamento, 87,8% (36) foram classificadas como pré-renal e 80,76% (21) daquelas sem resposta ao tratamento correspondiam à etiologia renal.

Dos 89 casos de LRA ICA-AKI, nove (10,11%) preencheram os critérios de SHR recebendo tratamento com vasoconstrictor e albumina. Em cinco (55,5%) houve resposta ao tratamento, mas apenas um desses casos retornou a sCr de base. Todos os nove casos de SHR já haviam apresentado internação prévia com LRA ICA-AKI responsiva a volume.

Durante o período do estudo onze pacientes evoluíram com necessidade de terapia de substituição renal, todos no E3 no momento da indicação. Nove (81,81%) correspondiam à etiologia renal e dois casos foram SHR não responsivos a terapêutica. A indicação de diálise seguiu as orientações habituais dos pacientes não cirróticos.

4.6 Desfecho: alta hospitalar, transplante hepático e óbito

No seguimento de internações desta coorte de pacientes cirróticos 124 (80,51%) tiveram alta hospitalar e dois (1,29%) foram transplantados durante a internação. Durante o período avaliado 28 pacientes (18,18%) evoluíram a óbito intra-hospitalar, todos com algum grau de LRA. Conforme será descrito adiante, a presença de LRA e sua evolução teve associação com mortalidade. O tipo de LRA também guardou associação com os desfechos alta hospitalar, transplante hepático e óbito, como demonstrado. Em todas as internações que não foram constatadas LRA os pacientes receberam alta hospitalar. Já entre os pacientes com LRA, os desfechos alta hospitalar, transplante e óbito intra-hospitalar variaram de acordo com a etiologia da LRA. Na LRA pré-renal (53 internações), a alta ocorreu em 48 delas (90,56%), enquanto que transplante hepático ocorreu em uma internação (1,88%). Na etiologia renal, a alta ocorreu em quatro internações (16,67%) e evolução para óbito em 20 internações (83,33%). A Figura 8 ilustra os desfechos intra-hospitalares de acordo com a etiologia da LRA.

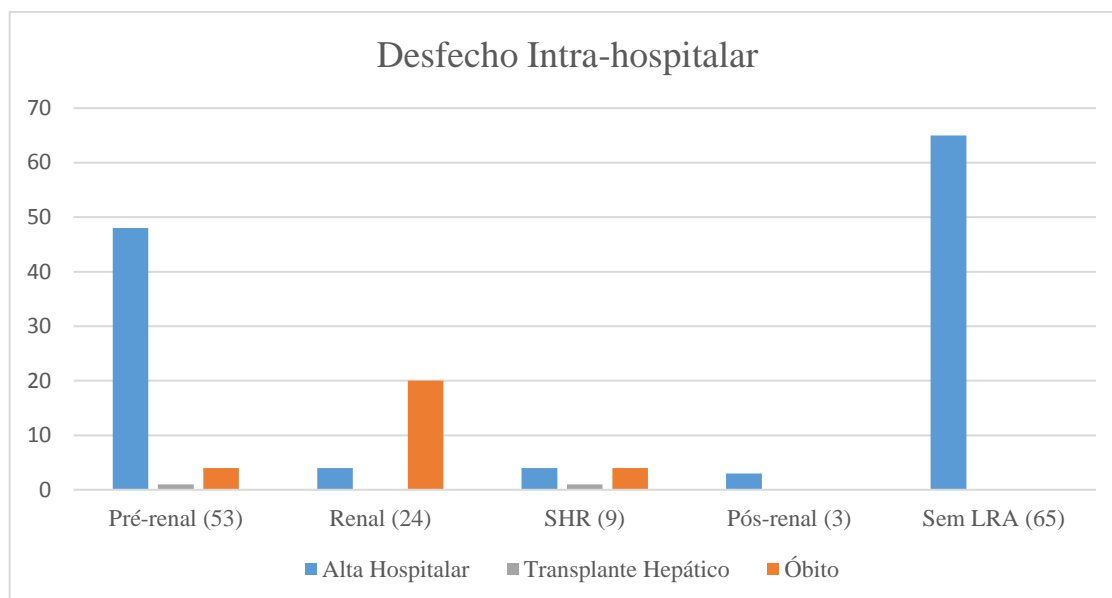


Figura 8: Desfecho intra-hospitalar de acordo com etiologia da lesão renal aguda.
Os valores representam internações. SHR: síndrome hepatorenal; LRA: lesão renal aguda.

4.7 Fatores de risco de mortalidade intra-hospitalar

4.7.1 Fatores de risco para o óbito

Durante o período avaliado, 28 pacientes (18,18%) evoluíram para o óbito durante a internação, todos com algum grau de LRA. Destes, vinte e seis (89,7%) possuíam $sCr \geq 1,5 \text{ mg/dL}$ ($p=0,0373$, RR: 4,754, IC95%: 1,096-20,610). Na análise univariada, o valor do escore de MELD também teve associação com a evolução para o óbito ($p=0,0296$, RR 1,076, IC95%: 1,007-1,149). A média de escore MELD dos indivíduos que faleceram foi mais elevada do que os que sobreviveram ($21,2 \pm 6$ vs $16,9 \pm 5,2$). Outro fator de risco de mortalidade intra-hospitalar foi o estadio de disfunção renal de acordo com a classificação de ICA-AKI. Aqueles pacientes com ICA-AKI máximo estadio 3 tiveram mais chance de óbito ($p=0,0221$, RR: 10,944, IC95%: 1,411-84,886). Os valores de bilirrubinas totais ($p=0,0064$, RR: 1,053, IC95%: 1,015-1,093) e a presença de choque ($p=0,0003$, RR: 5,663, IC95%: 2,201-14,569) também estiveram associados com o risco de óbito intra-hospitalar. A Tabela 7 apresenta a análise univariada dos fatores de risco associados com mortalidade pelo modelo PWP.

Tabela 7: Fatores de risco para o óbito – Modelo PWP- Análise univariada.

	Não óbito (126)		Óbito (28)		p-valor	RR	IC95%
Idade (anos)	57,7	±9,1	58,1	±8,7	0,7575	1,007	0,963-1,052
Masculino / feminino	71(56,8%)	/54(43,2%)	16 (55,2%)	/13(44,8%)	0,2344	0,605	0,264-1,386
Etiologia da cirrose (%)							
Álcool	65	51,58%	14	50%	0,0649	0,455	0,197-1,050
HCV	29	23,01%	9	32,14%	0,0822	2,201	0,904-5,357
HBV	11	8,73%	2	7,14%	0,5954	1,829	0,197-16,971
Criptogênica	33	26,19%	6	21,42%	0,9236	1,054	0,357-3,118
Complicações prévias da cirrose (%)							
Ascite	119	94,44%	22	78,57%	0,6704	1,291	0,398-4,191
PBE	41	32,53%	2	7,14%	0,9991	0,999	0,188-5,312
VE	118	93,65%	21	75%	0,0852	0,393	0,135-1,138
HDA	64	50,79%	12	42,85%	0,8017	0,899	0,392-2,063
EH	72	57,14%	13	46,42%	0,3918	0,692	0,297-1,609
CHC	23	18,25%	5	17,85%	0,2839	1,777	0,621-5,084
Disfunção renal prévia (%)	75	59,52%	13	46,42%	0,9774	0,986	0,373-2,606
Child-Pugh Classificação (%)							
A	1	0,79%	0				
B	64	50,8%	10	35,71%			
C	61	48,4%	17	60,71%	0,7855	1,132	0,464-2,763
Escore Child-Pugh (média ± DP)	9,6	±1,5	10,2	±1,8	0,5734	1,080	0,826-1,411
Escore Meld (média ± DP)	16,9	±5,2	21,2	±6,9	0,0296*	1,076	1,007-1,149
Comorbidades							
HAS	37	29,3%	9	32,14%	0,7863	0,886	0,370-2,123
DM	62	49,2%	12	42,85%	0,5351	0,744	0,292-1,895
Uso de diuréticos							
Furosemida	77	61,11%	13	6,42%	0,8630	1,075	0,472-2,450
Espironolactona	81	64,28%	14	50%	0,9206	0,959	0,423-2,174
Uso de betabloqueador	65	51,58%	11	39,28%	0,6104	0,811	0,361-1,818
Infecção	49	38,89%	24	85,71%	0,2390	2,139	0,603-7586
Hipovolemia/Desidratação	29	23,01%	13	46,42%	0,2937	1,547	0,685-3,491
Choque	5	3,96%	20	71,42%	0,0003*	5,663	2,201-14,569
Paracentese de alívio	69	54,76%	14	50%	0,5404	1,338	0,527-3,397
Uso de drogas nefrotóxicas	23	18,25%	8	28,57%	0,9669	0,979	0,367-2,612
Creatinina ≥ 1,5mg/dL	47	37,3%	26	92,85%	0,0373*	4,754	1,096-20,610
ICA-AKI Máximo (65)							
Estadio 1	34	26,98%	3	10,71%	0,3496	2,969	0,304-29,034
Estadio 2	22	17,46%	6	21,42%	0,1669	4,748	0,521-43,234
Estadio 3	5	3,96%	19	67,85%	0,0221*	10,94	1,411-84,886
INR (média ± DP)	1,6	±0,3	1,6	±0,3	0,8068	0,812	0,153-4,292
Bi (mg/dL) (média ± DP)	3,1	±3,7	7,6	±12	0,0064*	1,053	1,015-1,093
Na sérico (mEq/L) (média ± DP)	133,4	±5,0	132,1	±6,6	0,0949	0,955	0,905-1,008

LRA: lesão renal aguda; ICA-AKI: *International Club of Ascites – Acute Kidney Injury*; RR: risco relativo; DP: desvio padrão; HCV: vírus da hepatite C; HBV: vírus da hepatite B; PBE: peritonite bacteriana espontânea; VE: varizes esofágicas; HDA: hemorragia digestiva alta; EH: encefalopatia hepática; CHC: carcinoma hepatocelular; IC: intervalo de confiança; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; INR: razão normatizada internacional; Bi: bilirrubina total; Na: sódio; * $p < 0,05$.

Na análise multivariada, a única variável associada de maneira independente ao risco de óbito intra-hospitalar foi a presença de ICA-AKI máximo estadio 3 ($p=0,0252$, RR: 10,499, IC95%: 1,339-82,335). Ou seja, entre todas as variáveis estudadas, a mais importante para explicar óbito, considerando as várias interações, foi o critério ICA-AKI. O paciente com maior risco de óbito é o que apresenta ICA/AKI estadio 3, quando comparado com o paciente que não apresenta ICA-AKI (Tabela 8).

Tabela 8 Fatores de risco para o óbito – Modelo PWP- Análise multivariada

Variável	Efeito	p-valor	RR	IC95%(RR)
ICA-AKI Max	E1	0,5777	1,989	0,177-22,403
ICA-AKI Max	E2	0,1517	5,047	0,552-46,161
ICA-AKI Max	E3	0,0252	10,499	1,339-82,335

ICA-AKI: *International Club of Ascites – Acute Kidney Injury*; Max: máximo; E: estadios; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança.

4.7.2 Variáveis renais e associação com mortalidade intra-hospitalar

Quando avaliado isoladamente, o estadios máximo de ICA-AKI E3 foi o mais importante para explicar o óbito na população total, conforme já demonstrado na tabela 8. Na análise por regressão logística apenas nos indivíduos que tiveram lesão renal, as variáveis que tiveram associação significativa com mortalidade intra-hospitalar foram o ICA-AKI máximo estadios 3 ($p=0,0401$, RR: 3,803, IC95%: 1,062-12,614), a não resolução completa da LRA pelo ICA-AKI ($p=0,0134$, RR: 4,685, IC95%: 1,378-15,930), a não resolução parcial da LRA pelo ICA-AKI ($p=0,0004$, RR: 7,336, IC95%: 2,441-22,045) ou a necessidade de terapia de substituição renal ($p=0,0036$, RR: 3,518, IC95%: 1,510-8,196). De fato, todos os pacientes que realizaram terapia de substituição renal durante a internação evoluíram para o óbito (11 pacientes). A Tabela 9 apresenta a comparação entre óbito e não óbito entre os pacientes que evoluíram para LRA.

Tabela 9 Fatores de risco de mortalidade nos pacientes com lesão renal aguda ($n=88^{\text{y}}$).

	Não óbito (n=60)		Óbito (n=28)		P-valor	RR	IC95%
Creatinina sérica (méd±DP)							
sCr base	1,0	±0,3	1,0	±0,3	0,9782	1,109	0,273-3,802
sCr adm	1,7	±0,8	1,7	±0,9	0,2879	1,301	0,801-2,114
sCr Max	2,1	±0,8	3,3	±1,3	0,0763	1,304	0,972-1,749
ICA-AKI admissão							
E1	30	50%	12	42,9%	0,4057	1,575	0,540-4,592
E2	16	26,7%	5	17,9%	0,5143	1,565	0,407-6,018
E3	2	3,3%	4	14,3%	0,0338*	5,230	1,135-24,094
ICA-AKI máx							
E1	33	55%	3	10,71%			
E2	22	36,7%	6	21,42%	0,5300	1,631	0,354-7,500
E3	5	8,3%	19	67,85%	0,0401*	3,803	1,062-13,614
Resolução completa ICA-AKI							
Não	23	38,3%	24	85,7%	0,0134*	4,685	1,378-15,930
Resolução parcial ICA-AKI							
Não	3	5,00%	21	77,8%	0,0004*	7,336	2,441-22,045
Díálise	0	0%	11	39,3%	0,0036*	3,518	1,510-8,196

Análise PWP: Prentice, Williams e Peterson. méd: média; DP: desvio padrão; RR: risco relativo; IC: Intervalo de confiança; sCr: creatinina sérica; adm: admissão; max: máxima; ICA-AKI: *International Club of Ascites – Acute Kidney Injury*. * $p<0,05$.

^y um paciente com dados faltantes.

Como já mencionado, todos os pacientes que evoluíram para o óbito apresentaram LRA em algum momento da internação. A etiologia renal foi a mais associada ao óbito, correspondendo a mais de 70% dos casos.

No total foram 9 pacientes que preencheram os critérios de SHR. Destes, quatro conseguiram transplantar na internação ou em até 30 dias pós-internação. Quatro pacientes que não transplantaram evoluíram para o óbito. Apenas um paciente com SHR teve sobrevida livre de transplante durante o período do estudo. Este paciente apresentou reação adversa durante a infusão de terlipressina e seu manejo foi realizado com administração de noradrenalina. Nos demais oito casos de SHR o vasoconstrictor de escolha foi a terlipressina. Vinte e seis casos progrediram de estadio da LRA durante a internação, destes, 18 evoluíram para óbito, correspondendo a 64,28% dos óbitos. Em 92,85% (26) dos óbitos, a creatinina sérica foi $\geq 1,5$ mg/dL. A Tabela 10 apresenta uma análise descritiva das variáveis renais associadas com mortalidade intra-hospitalar (total de óbitos) com relação à presença de LRA, estadio ICA-AKI inicial dividido em 1A (creatinina $< 1,5$ mg/dL) e 1B (creatinina $\geq 1,5$ mg/dL), progressão, resolução, etiologia e tempo de evolução para ICA-AKI. Como todos os casos de óbito intra-hospitalar cursaram com LRA não foi possível calcular o p-valor destas variáveis renais.

Tabela 10 Variáveis renais e associação com mortalidade intra-hospitalar (total internações).

Tabela 10 - Variáveis Renais e Associação com Mortalidade Intra-hospitalar (Total Internações):							
Variável (n=internações)	Total (n)		Não óbito (126)		Óbito (28)		
LRA ICA-AKI (154)							
Não	65	42,21%	65	51,58%	0		
Sim	89	57,79%	61	48,41%	28	100%	
ICA-AKI inicial (89)							
E1	59	66,29%	42	33,33%	17	60,71%	
E1A	18	30,5%	16	38,09%	2	7,14%	
E1B	41	69,49%	26	61,9%	15	53,57%	
E2	22	24,72%	17	13,49%	5	17,85%	
E3	8	8,98%	2	1,58%	6	21,42%	
Progressão (89)	26	29,21%	8	6,34%	18	64,28%	
Resolução (89)							
Completa	41	46,06%	38	30,15%	3	10,71%	
Parcial	22	24,71%	20	15,87%	2	7,14%	
Não Resolução	26	29,21%	3	2,38%	23	82,14%	
Etiologia (89)							
Pré-renal	53	59,55%	49	38,89%	4	14,28%	
Renal	24	26,96%	4	3,17%	20	71,42%	
SHR	9	10,11%	5	3,96%	4	14,28%	
Pós-renal	3	3,37%	3	2,38%	0	0%	

ICA-AKI: *International Club of Ascites – Acute Kidney Injury*; E: estadio; SHR: síndrome hepatorenal.

Mesmo após a alta hospitalar, os pacientes mantiveram seguimento sendo avaliada a mortalidade em 30 e em 90 dias. A presença de LRA foi um importante fator de risco para mortalidade durante o período avaliado, principalmente quando a creatinina sérica atingia valores acima de 1,5mg/dL.

Dos 28 casos de óbito intra-hospitalar 92,8% (26) apresentaram $sCr \geq 1,5\text{mg/dL}$. Quando avaliada mortalidade em até 30 dias e 90 dias da internação 89,47% (34/38) e 82,35% (42/51) apresentaram $sCr \geq 1,5\text{mg/dL}$ respectivamente. A Figura 9 mostra a mortalidade cumulativa de acordo com a presença de lesão renal aguda, estadios ICA-AKI 1A e ICA-AKI $\geq 1B$.

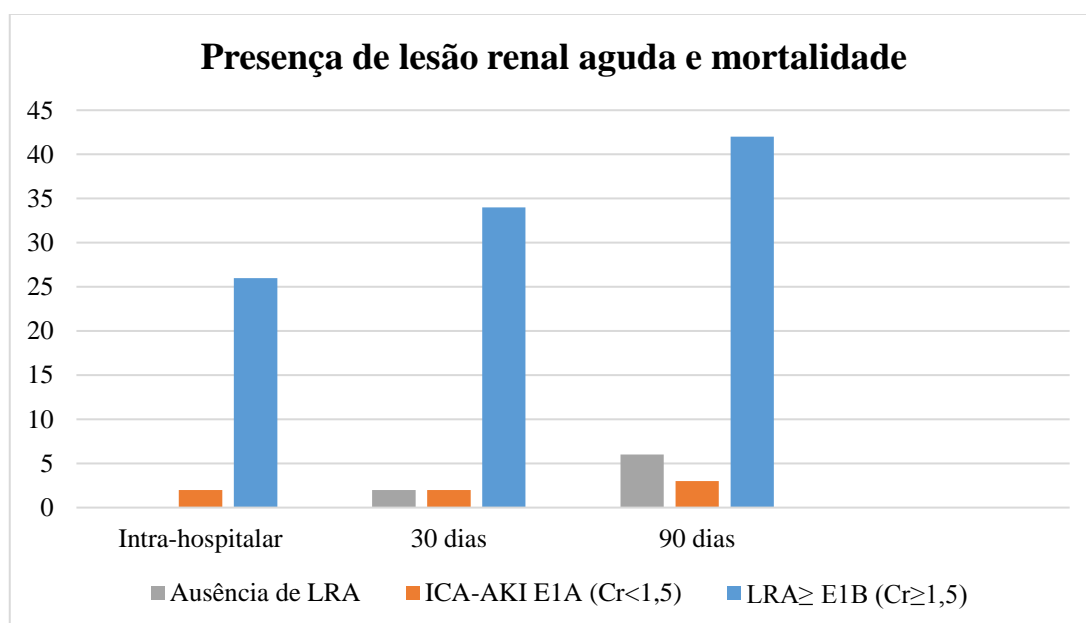


Figura 9: Presença de lesão renal aguda e mortalidade.

Os valores representam número de óbitos. LRA: lesão renal aguda; ICA-AKI: *International Club of Ascites – Acute Kidney Injury*; Cr: creatinina sérica em mg/dL.

Na análise descritiva a etiologia da LRA e o estadios ICA-AKI, principalmente se houve progressão da LRA, apresentaram maior mortalidade intra-hospitalar. A Figura 10 apresenta de maneira ilustrativa a mortalidade intra-hospitalar de acordo com a etiologia da LRA e a Figura 11 de acordo com a progressão da LRA.

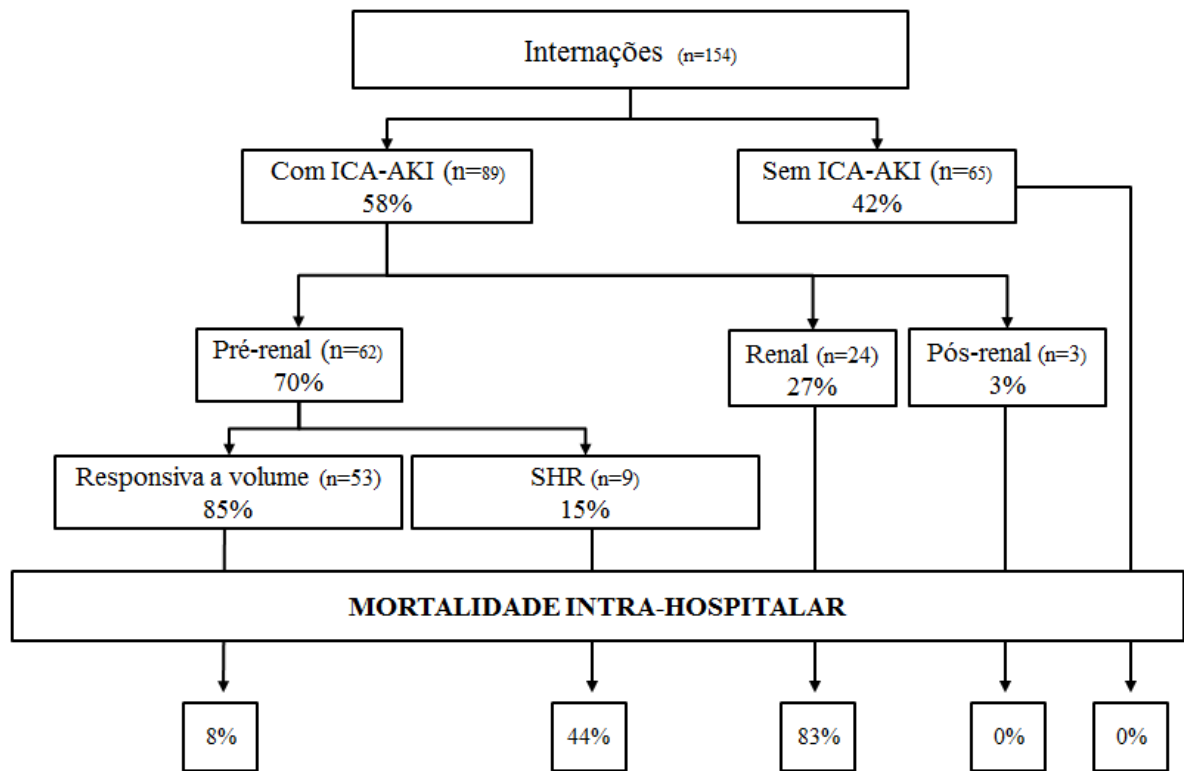


Figura 10: Etiologias de lesão renal aguda e mortalidade intra-hospitalar.

(os valores em % foram arredondados) ICA-AKI: *International Club of Ascites – Acute Kidney Injury*; SHR: síndrome hepatorenal.

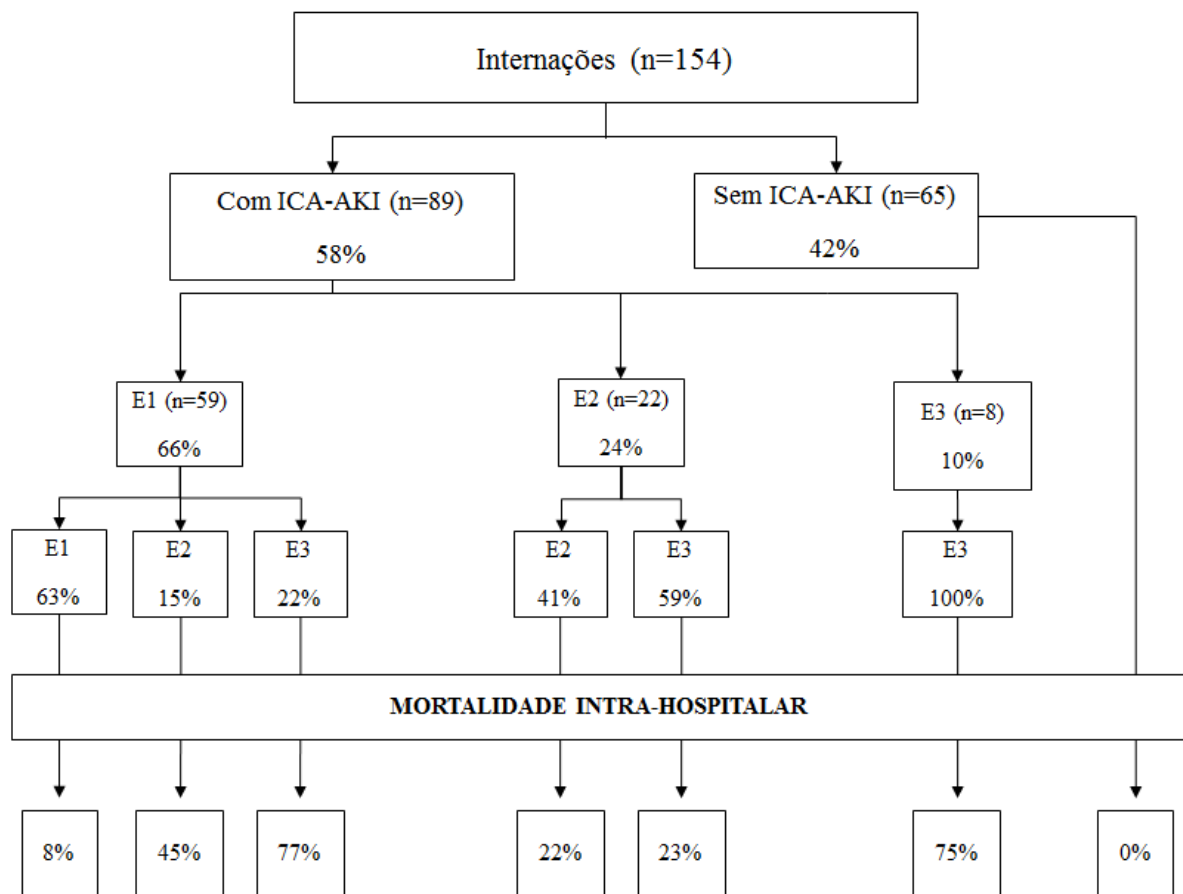


Figura 11: Estadiamento / progressão da lesão renal aguda e mortalidade intra-hospitalar.

(os valores em % foram arredondados). ICA-AKI: *International Club of Ascites – Acute Kidney Injury*; SHR: síndrome hepatorenal.

5. DISCUSSÃO

Em nosso estudo prospectivo de pacientes cirróticos descompensados em sua maioria, encontramos alta prevalência de lesão renal aguda, tanto pelos critérios convencionais como pelos critérios de ICA-AKI. Observamos também uma substancial correlação entre os dois critérios no diagnóstico de LRA, ou seja, a maioria dos nossos pacientes com LRA apresentavam níveis séricos de creatinina $\geq 1,5\text{mg/dL}$. As principais etiologias de LRA foram pré-renal responsiva a volume, seguida de renal e SHR. Na análise dos fatores de risco associados com LRA ICA-AKI, encontramos que níveis mais elevados de MELD, níveis mais baixos de sódio sérico, uso de diuréticos, presença de infecção e uso de drogas nefrotóxicas estiveram associados com a sua ocorrência. Foram variáveis independentes para ocorrência de LRA ICA-AKI o MELD e uso de furosemida. Na análise de LRA pelos critérios convencionais, foram fatores de risco de LRA além do MELD mais elevado e níveis mais baixos de sódio sérico, a frequência respiratória mais elevada, o gênero feminino, a etiologia não alcoólica da cirrose, o uso de furosemida e a presença de infecção. Foram variáveis independentes para ocorrência de LRA o MELD e o uso de espironolactona. Teve associação com mortalidade o escore de MELD, a presença de choque, valores elevados de bilirrubina, $\text{sCr} \geq 1,5\text{mg/dL}$ e o estadio 3 de ICA-AKI, sendo este último corroborado também na análise multivariada. Nossos achados validam a importância do MELD e suas variáveis creatinina e bilirrubina na predição de mortalidade em pacientes com cirrose descompensada.²⁷ Nos pacientes que tiveram LRA, achados significantes com mortalidade intra-hospitalar foram o ICA-AKI máximo estadio 3 e a progressão da LRA a despeito das terapêuticas implementadas, incluindo terapia de substituição renal.

A doença hepática crônica, incluindo sua fase avançada, a cirrose, tem um grande impacto na morbidade e mortalidade dos pacientes.³¹ Dados nacionais ratificam as altas taxas de admissões hospitalares e de mortalidade.³² A lesão renal aguda é uma complicação frequente entre os pacientes hospitalizados de uma forma geral, em especial na população de pacientes cirróticos, e seu desenvolvimento está relacionado com o prognóstico.⁵ Ao utilizarmos os novos critérios diagnósticos ICA-AKI detecta-se mais precocemente a LRA. Quando considerado apenas a primeira internação, 41 dos 75 pacientes apresentaram LRA, resultando em uma prevalência de 54,67%. Levando-se em consideração o total de internações, a prevalência encontrada foi de 57,79%. Estes valores estão acima dos descritos na maioria dos estudos utilizando o critério tradicional de $\text{sCr} \geq 1,5\text{mg/dL}$.¹ Piano et al (2013) demonstraram de fato que a mudança dos critérios aumenta a taxa de detecção de LRA em cirróticos hospitalizados.²²

Além disto, os estudos mais recentes trazem medidas de frequência semelhantes. Wong *et al* (2017) avaliaram LRA em pacientes cirróticos internados subdividindo-os em quatro grupos conforme a creatinina de base e encontraram uma incidência de 47% de LRA na sua população.³³ Huelin *et al* (2017) acompanharam 547 pacientes cirróticos internados e em 53% (290) apresentaram LRA ICA-AKI, seja na admissão ou durante a internação.³⁴

Assim como boa parte dos estudos em pacientes cirróticos internados nos países ocidentais, a principal etiologia da cirrose foi o álcool, seguido pelo vírus da Hepatite C.^{33,34} A grande maioria dos pacientes eram Child-Pugh B ou C (48% e 50% respectivamente) e, em 77% dos casos, apresentaram ascite moderada/acentuada durante a internação. Outro sinal importante de gravidade dos nossos pacientes internados é a constatação de que a média de escore de MELD na admissão foi acima de 18.

Dentre os potenciais fatores de risco deflagradores da LRA destacou-se a presença de infecção (62,92%), seguida pelo uso de diuréticos (espironolactona 60,67% e furosemida 57,3%) e a realização de paracentese de alívio (55,05%) no grupo que desenvolveu LRA. O uso de diuréticos teve significância na ocorrência de LRA independentemente do critério diagnóstico de disfunção renal adotado. Estes achados estão de acordo com os dados da literatura internacional.^{5,8,35} Martin-Llahi *et al* (2011) em estudo prospectivo mostraram que as causas mais frequentes de LRA na população de cirróticos estudada foram as infecções, seguidas pela depleção volêmica, responsáveis por dois terços dos casos.²

Da mesma forma que evidenciado em outros estudos,^{36,37,38,39} observamos que a hiponatremia esteve associada ao desenvolvimento de LRA. Hiponatremia é definida como concentração de sódio sérico de $< 135\text{mEq/L}$ e ocorre em 49% dos pacientes com cirrose e ascite.³⁶ Possui impacto clínico relevante nos pacientes com cirrose descompensada, sendo descrita a associação de hiponatremia com encefalopatia hepática,^{40,41} redução da sobrevida,^{42,43} e comprometimento da qualidade de vida em pacientes com cirrose e ascite.⁴⁴ Dessa forma, o sódio sérico foi incorporado na pontuação MELD, com o escore MELD-Na.⁴³ Nuthalapati *et al*, (2017) associaram hiponatremia como preditor independente de mortalidade. Cada diminuição de 1 mEq/L do sódio sérico foi relacionada a um aumento de 5% na mortalidade.⁴⁵ A associação que encontramos da hiponatremia com LRA na nossa casuística reflete de fato as consequências da hipertensão portal e translocação bacteriana na cirrose avançada, com ativação de sistemas neuro-humorais (SRAA, sistema nervoso simpático e também o de produção de hormônio antidiurético) que estão na gênese da disfunção renal nestes indivíduos.^{7, 39, 46}

Em relação à etiologia da lesão renal desenvolvida pelos pacientes avaliados neste estudo, o tipo pré-renal foi o mais prevalente, presente em dois terços dos casos, seguido pela etiologia renal, SHR e por último pós-renal, 26,96%, 10,11% e 3,37%, respectivamente. Garcia-Tsao *et al* em estudo de revisão de 2008 trazem como principal causa de LRA em cirróticos a etiologia pré-renal, presente em 68% dos casos.⁵ Assim como na nossa casuística, estudos prévios mostram baixa prevalência de etiologia pós-renal neste perfil de pacientes.⁴⁷

A presença de LRA esteve relacionada com a mortalidade intra-hospitalar e em até 90 dias, especialmente quando se avalia a etiologia e o seu estadiamento. A etiologia de melhor prognóstico foi a pré-renal, dos 53 casos, apenas quatro evoluíram para o óbito durante a internação, com 92% de sobrevida intra-hospitalar. De forma oposta, nos casos de etiologia renal, dos 24 casos, vinte progrediram para o óbito, com uma mortalidade intra-hospitalar de 83%. Dos nove casos de SHR, quatro evoluíram para o óbito (44%) e quatro (44%) transplantaram em até 30 dias da internação. Apenas um caso apresentou sobrevida livre do transplante no período de avaliação. Não houve nenhum óbito na etiologia pós-renal. Allegretti *et al* (2015) avaliaram uma coorte prospectiva associando causas de LRA com mortalidade em até 90 dias.⁴⁸ A etiologia pré-renal esteve associada a menor mortalidade quando comparado com as etiologias renal e SHR, essas últimas sem diferenças entre elas.⁴⁸ No presente estudo, a etiologia renal teve um pior prognóstico, provavelmente porque mais de 40% dos casos de SHR foram submetidos ao transplante hepático.

Entretanto, Martin-Llahi *et al* (2011) comparando a evolução dos pacientes cirróticos com LRA de acordo com sua etiologia mostraram dados divergentes.² Este trabalho mostrou uma sobrevida de 73% em 3 meses naqueles pacientes que tiveram nefropatia parenquimatosa como causa. Aqueles com LRA pré-renal, associada a infecções e por SHR tiveram sobrevida de 46%, 31% e 15%, respectivamente.² O que pode justificar essa diferença de achados é o fato dos autores terem classificado a LRA em quatro grupos, acrescentando uma etiologia de LRA associada a infecção, o que pode ter subestimado a mortalidade do grupo de etiologia renal. Na nossa casuística a infecção esteve associada com ocorrência de LRA pelos dois critérios adotados, porém não teve relação com mortalidade de maneira isolada. Entretanto não avaliamos o impacto da associação da etiologia com a presença ou não de infecção e mortalidade. No estudo de Allegretti *et al*,⁴⁸ esta associação foi avaliada, porém os autores constataram que a presença de infecção não mostrou diferença significativa entre os grupos. Entretanto, outros autores já demonstraram ser a infecção um fator de risco independente para mortalidade nos pacientes com LRA na cirrose.⁴⁹

Fagundes *et al* (2013) realizaram um estudo prospectivo envolvendo 375 pacientes cirróticos internados por descompensação, avaliando a presença de LRA com mortalidade em até 90 dias.²³ Os pacientes foram subdivididos conforme sCr máxima e progressão ou não do estadios ICA-AKI em 5 grupos: pacientes sem LRA, pacientes com LRA E1 e sCr <1,5mg/dL; LRA E1 sCr ≥1,5mg/dL, pacientes no E2 e E3. Fatores associados à progressão da LRA foram encefalopatia hepática, insuficiência renal crônica, doença hepática avançada, comprometimento circulatório, hiponatremia e leucocitose. A avaliação do prognóstico na série resultou em achados interessantes e clinicamente relevantes. A sobrevida de pacientes com cirrose e estadios de LRA E2 não foi significativamente diferente dos pacientes com estadios E3. Os pacientes do estadios 1 foram subdivididos em dois grupos com prognóstico marcadamente diferente, aqueles com sCr <1,5mg/dL tiveram sobrevida semelhante aos pacientes sem LRA e o subgrupo com pico de creatinina sérica ≥1,5mg/dL, se mostrou de alto risco, com sobrevida intermediária entre pacientes sem LRA e pacientes com LRA E2.²³ Com base nesses achados, foi proposto uma modificação na classificação de LRA que categoriza os pacientes em 3 grupos: A: pacientes com LRA 1 e pico de creatinina sérica <1,5 mg/dL; B: pacientes com LRA estágio 1 com pico de creatinina sérica ≥1,5mg/dL; e C: pacientes com LRA E2 ou E3.²³ Outros estudos também associam o estadios da LRA com o prognóstico e sobrevida.^{22,34,50,51} No nosso estudo, quando subdividimos o estadios 1 em estadios 1A e 1B observamos também valores diferentes de mortalidade. Considerando os 59 casos do E1 inicial, 17 (28,81%) evoluíram a óbito, desses 88,23% (15) cursaram com sCr ≥1,5mg/dL.

De maneira semelhante com a literatura, o presente estudo relacionou estadios mais avançados com pior prognóstico e menor sobrevida. Além do estadios inicial, é importante avaliar a resposta ao tratamento, isto é, se evoluem com progressão, estabilidade ou regressão entre os estadios ICA-AKI. A resposta ao tratamento tem impacto no prognóstico e na sobrevida dos pacientes. O nosso trabalho de fato mostrou de maneira significativa que além do estadios ICA-AKI na admissão e pico mais elevado, a não resolução completa ou parcial e a necessidade de diálise tiveram associação com mortalidade. De fato, todos os nossos pacientes que necessitaram de terapia de substituição renal faleceram. Estudos mostraram recentemente que cirróticos graves que necessitam de terapia de substituição renal apresentam elevada mortalidade,⁵² independentemente de opções de transplante hepático.⁵³

Com as mudanças nos critérios diagnósticos de LRA em pacientes cirróticos nos últimos anos, muitos autores começaram a questionar o significado do valor de corte da sCr ≥1,5 mg/dL na prática clínica.^{21,46,54} Piano *et al* demonstraram que sCr <1,5 mg/dL foi capaz de prever uma probabilidade baixa de progressão de LRA (<10%) para um estadios mais alto e uma alta

probabilidade de resolução da LRA (> 70%) por medidas terapêuticas simples como correção de fatores de risco e restauração da volemia. Por outro lado, em pacientes com LRA inicial estadio 1, um valor de sCr ≥ 1.5 mg/dL foi considerado um preditor de progressão do estadio de LRA e de redução da sobrevida intra-hospitalar.²² Fagundes *et al* (2015) também relataram resultados semelhantes.⁵⁴

Por outro lado, Wong *et al* (2011) relataram que em pacientes hospitalizados com cirrose e infecções bacterianas, pacientes com LRA e pico de SCr <1,5 mg/dL tiveram pior sobrevida do que os pacientes sem LRA⁵⁵. Estes resultados são interessantes e enfatizam que o cenário de infecções e insuficiência renal leve pode estar associado com desfecho ruim em curto prazo. Eles expressam também sua preocupação sobre o uso do corte de creatinina sérica de 1,5 mg/dL, particularmente em mulheres, subestimando a TFG em comparação com a população masculina. Em nosso trabalho quando avaliamos LRA pelos critérios convencionais, o gênero feminino foi considerado fator de risco. Esta variação dos níveis de creatinina entre homens e mulheres pode inclusive ter impacto na alocação de órgãos pelo score MELD, conforme demonstrado por Mariante-Neto *et al* no Brasil.⁵⁶

A variação da sCr de base > 0,3 mg/dL mesmo mantendo a SCr <1,5mg/dL não parece ser benigna, porém possui melhor resposta ao tratamento quando este é precocemente realizado, possuindo menores taxas de progressão da LRA e melhor prognóstico. Assim, sugere-se utilizar os dois parâmetros, ou seja, os critérios ICA-AKI levando em consideração o valor da sCr de base e sua variação e o valor de corte de sCr de 1,5 mg/dL e / ou progressão do estágio AKI, a fim de titular a intensidade do tratamento em pacientes com Estadio 1.⁴⁶

Em relação às limitações do nosso trabalho, destaca-se o número mais restrito de pacientes avaliados em comparação com as casuísticas internacionais, porém muitas delas de caráter multicêntrico,^{34,51,52,57} o que proporciona um maior número de pacientes recrutados. O número de pacientes incluídos na coorte prospectiva foi limitado pelo curto período de inclusão, necessário para permitir análise dos dados e conclusão do projeto na temporalidade exigida pelo programa de pós-graduação. Mesmo com esta limitação, os nossos achados estão em consonância com os achados de casuísticas maiores.

Apesar de terem sido coletados dados referentes ao peso, estatura e índice de massa corpórea (IMC) de todos os pacientes, foi optado por não utilizá-los, tendo em vista que a maioria dos pacientes apresentava algum grau de ascite, podendo falsear a interpretação do IMC. A estimativa do estado nutricional em pacientes com cirrose é difícil devido à tendência à retenção hídrica e síntese proteica deficiente.⁵⁸ A sarcopenia é uma síndrome caracterizada pela perda progressiva e generalizada do músculo esquelético massa e força, mostrando-se

prevalente em adultos com doenças crônicas como cirrose hepática.⁵⁹ Até o presente momento, não se tem uma padronização da avaliação objetiva de sarcopenia em indivíduos cirróticos.⁵⁹ Alguns autores sugerem realização de bioimpedância,^{60,61} outros da mensuração da circunferência do braço e da prega cutânea tricipital⁶² e terceiros a área total do músculo psoas.^{63,64,65,66} Além da interferência na mensuração da sCr e assim indiretamente na TFG, vários estudos relataram que a sarcopenia estava associada a pior prognóstico, bem como redução da sobrevida após o transplante hepático.^{67,68} Apesar dos pacientes com cirrose em seguimento pela Disciplina de Gastroenterologia Clínica receberem orientações nutricionais e, aqueles internados, terem avaliação nutricional específica, tais informações não foram coletadas de maneira sistemática no presente estudo, não sendo possível avaliar o papel na desnutrição na sCr ou mesmo nos desfechos observados.

A quantificação de diurese foi realizada de forma irregular e muitas vezes imprecisa, com muitas perdas, visto que muitos pacientes não foram submetidos à sondagem vesical de demora nas primeiras 24 horas da admissão, sendo optado por não ser avaliada. Tais dificuldades na obtenção deste parâmetro já foram descritas previamente^{21,46}. O KDIGO inclui o débito urinário como critério no diagnóstico de LRA.²⁰ Esse critério não foi considerado pelo *International Club of Ascites* (ICA) em 2015,²¹ visto que esses pacientes são frequentemente oligúricos, com retenção de sódio e água apesar de uma TFG relativamente normal. Além disto, podem ter aumento da produção de urina devido ao uso de diuréticos e na enfermaria, a coleta de urina é muitas vezes imprecisa e com necessidade de um cateter vesical.²¹ Entretanto, em pacientes com necessidade de cateterização vesical, publicação recente da Associação Europeia para o Estudo do Fígado - EASL (2018) recomenda que os critérios de débito urinário definidos pelo KDIGO poderiam ser utilizados.⁴⁶ Outro ponto a ser mencionado é que os exames de bioquímica urinária (sódio, potássio, creatinina, albuminúria e proteinúria) não foram regularmente coletados nas primeiras 24 horas da admissão quando os pacientes se encontravam ainda na unidade do pronto-socorro do hospital, sendo optado por não serem analisados.

A utilização de biomarcadores poderia auxiliar no diagnóstico da etiologia da LRA. Neste cenário, biomarcadores, como por exemplo, o *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) urinário, podem ajudar a diferenciar necrose tubular aguda das outras etiologias de LRA em pacientes com cirrose.⁶⁹ Níveis de NGAL são claramente superiores nos pacientes com cirrose e NTA quando comparados aos pacientes com LRA pré-renal ou SHR.⁷⁰ Estes novos biomarcadores podem predizer desfecho renal e óbito nos pacientes com cirrose e infecção,⁷¹ e a incorporação deles em algoritmos diagnósticos de LRA em cirróticos têm sido sugerida.⁷²

Na prática clínica, observamos que os pacientes com cirrose avançada estão mais predispostos a apresentar LRA com ocorrência progressivamente mais grave ao longo do tempo, principalmente no que diz respeito à etiologia SHR. Esta reflexão motivou a inclusão de todas as internações no período do estudo, não se limitando apenas à primeira internação. Dos nove casos de SHR, todos já haviam apresentado internação prévia com LRA ICA-AKI responsiva a volume. Na tentativa de avaliar todos os episódios de LRA de um mesmo paciente, utilizamos o modelo de Prentice, Williams e Peterson (PWP) para eventos recorrentes, o que possibilita ponderação de cada variável nos sujeitos com múltiplas internações. A recente diretriz de nefrologia ADQI (*Acute Disease Quality Initiative*) de 2017 define LRA como uma diminuição abrupta da função renal, ocorrendo por 7 dias ou menos, enquanto a DRC é definida pela persistência da doença renal por um período > 90 dias.⁷³ A LRA e DRC são cada vez mais reconhecidas como entidades relacionadas e, em alguns casos, provavelmente representam um *continuum* do processo da doença.⁷³ De fato, estudos recentes associam episódios graves ou repetidos de LRA com o maior risco para o desenvolvimento de DRC.⁷⁴

O valor de sCr obtido nos últimos três meses passa a ser a referência para definir doença renal aguda (DRA), uma terceira categoria de insuficiência renal recentemente proposta nas recomendações do ADQI.⁷³ DRA parece ser uma categoria distinta com resultados diferentes, esteja ou não associada à LRA, e é definida por um TFG <60ml/min/1,73m² por menos de três meses, ou uma diminuição da TFG ≥ 35% por menos de três meses, ou aumento da sCr <50% nos últimos três meses. No entanto, não existem dados sobre o impacto prognóstico da DRA, com ou sem LRA, em pacientes com cirrose. O EASL (2018) especula que pacientes com cirrose descompensada que desenvolvam episódios de LRA teriam maior risco de desenvolver DRC.⁴⁶

Através desta coorte de pacientes com cirrose descompensada foi possível obter o panorama da LRA em diferentes estádios e etiologias, sua evolução e impacto na mortalidade. Importante destacar que o seguimento em centro terciário com disponibilidade de terapêuticas otimizadas, incluindo o transplante hepático, contextualiza de maneira mais acurada o impacto da disfunção renal pelos critérios de ICA-AKI. Na nossa coorte observamos que os critérios de ICA-AKI de LRA tiveram concordância substancial com os critérios convencionais, e que a sCr ≥ 1,5mg/dL está associada significativamente com mortalidade. Observamos também que o estadió 1A teve taxas de mortalidade inferiores ao estadió 1B (7,14% vs 53,57%), assim como em outros estudos.^{22,34} Estes resultados do presente estudo estão alinhados com a comunidade científica e de acordo com a evolução dos critérios diagnósticos de LRA, que recentemente propõem a divisão do estadió 1 em A e B e reajustam o algoritmo de abordagem da LRA no

cirrótico. Reservam a expansão com albumina naqueles que chegam com LRA com estadio > 1A ou progridem a disfunção renal e da mesma forma indicam o tratamento da SHR com vasoconstritores naqueles com LRA e estadio > 1A.⁴⁶

6. CONCLUSÕES

- Observamos uma alta prevalência de LRA pelos critérios de ICA-AKI (57,79%).
- Houve substancial concordância entre o critério convencional e os critérios de ICA-AKI no diagnóstico de LRA.
- A principal etiologia de LRA foi pré-renal, seguida de renal e SHR.
- Os fatores de risco associados com LRA ICA-AKI foram níveis mais elevados de MELD, níveis mais baixos de sódio sérico, infecção, uso de diuréticos e drogas nefrotóxicas.
- Mortalidade intra-hospitalar foi associada com valores mais elevados do escore de MELD, níveis de bilirrubina e creatinina, choque e estadio 3 de ICA-AKI.
- Nos pacientes com LRA a mortalidade intra-hospitalar foi relacionada com a gravidade da disfunção renal, a não resposta ao tratamento e a necessidade de diálise.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, *et al.* Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol.* 2012;56(4):810–8.
2. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, *et al.* Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2011;140(2):488–96.
3. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179–84.
4. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, *et al.* Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
5. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology.* 2008;48(6):2064–77.
6. Belcher JM. Acute Kidney Injury in Liver Disease: Role of Biomarkers. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22(5):368–75.
7. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J Hepatol.* 2016;65(4):809–24.
8. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, *et al.* Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology.* 2007;45(1):223–9.
9. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, *et al.* Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999;341(6):403–9.
10. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, *et al.* Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology.* 2005;129(6):1944–53.

11. Kowalski H, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest.* 1953; 32(10):1025–33.
12. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S121–31.
13. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology.* 1988; 8(5):1151–7.
14. Ximenes RO, Farias AQ, Scalabrini Neto A, Diniz MA, Kubota GT, Ivo MM, *et al.* Patients with cirrhosis in the ED: early predictors of infection and mortality. *Am J Emerg Med.* 2016;34(1):25–9.
15. Siew ED, Ware LB, Ikizler TA. Biological markers of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(5):810–20.
16. Slack A, Yeoman A, Wendon J. Renal dysfunction in chronic liver disease. *Crit Care.* 2010;14(2):214.
17. Oliveira RB, Kirsztajn GM, Alcântara FF. Kidney disease and calibration of creatinine determination: where are we in Brazil? *J Bras Nefrol.* 2015;37(4):431–2.
18. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8(4):R204–12.
19. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, *et al.* Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
20. Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013;17(1):204.
21. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, *et al.* Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus

recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*. 2015;62(4):968–74. Erratum in: *J Hepatol*. 2015;63(1):290.

22. Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, *et al*. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol*. 2013;59(3):482–9.

23. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Solà E, Rodríguez E, *et al*. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;59(3):474–81.

24. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, *et al*. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693–9.

25. Pugh R, Murray-lyon I, Dawson J, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646–9.

26. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-71.

27. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, *et al*. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464–70.

28. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, *et al*; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530–8.

29. Grupo de Interesse em Lesão Renal Aguda, Relatores da Reunião Monotemática de Fígado e Rim, Membros da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH). Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia para manejo da lesão renal aguda na cirrose. *SBH* 2017, disponível em: <http://www.sbhepatologia.org.br/>.

30. Prentice RL, Williams BJ, Peterson AV. On the regression analysis of multivariate failure time data. *Biometrika*. 1981;68: 373–9.

31. Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int.* 2018;38 Suppl 1:2–6.
32. Nader LA, de Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int.* 2014;34(6):844–9.
33. Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, Fallon MB, Biggins SW, *et al.* Acute Kidney Injury in Cirrhosis: Baseline Serum Creatinine Predicts Patient Outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(7):1103–10.
34. Huelin P, Piano S, Solà E, Stanco M, Solé C, Moreira R, *et al.* Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(3):438–45.
35. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2009;361:1279–90. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011;364(4):389.
36. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P; CAPPS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology.* 2006;44(6):1535–42.
37. Porcel A, Diaz F, Rendom P, Macías M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med.* 2002;162:323–8.
38. Gine's P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology.* 2008;48:1002–10.
39. Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int.* 2018;12(Suppl 1):122–34.
40. Restuccia T, Gomez-Anson B, Guevara M, Alessandria C, Torre A, Alayrach ME, *et al.* Effects of dilutional hyponatremia on brain organic osmolytes and water content in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2004;39:1613–22.
41. Guevara M, Baccaro ME, Torre A, Gómez-Ansón B, Ríos J, Torres F, *et al.* Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time dependent analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;1004:1382–9.

42. Arroyo V, Rodes J, Gutierrez-Lizarraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis.* 1976;21(3):249–56.
43. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, *et al.* Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1018–26.
44. Sola` E, Watson H, Graupera I, Turón F, Barreto R, Rodríguez E, *et al.* Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites: relevance of serum sodium concentration and leg edema. *J Hepatol.* 2012;57(6):1199–206.
45. Nuthalapati A, Schluterman N, Khanna A, Greenberg D, Thuluvath PJ. Impact of Acute Kidney Injury on Mortality of Patients Hospitalized for Complications of Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2017;7(4):290–9.
46. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018. [*Epub ahead of print*].
47. Moreau R, Lebrech D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology.* 2003;37(2):233–43.
48. Allegretti AS, Ortiz G, Wenger J, Deferio JJ, Wibecan J, Kalim S, *et al.* Prognosis of Acute Kidney Injury and Hepatorenal Syndrome in Patients with Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *Int J Nephrol.* 2015;2015:108139.
49. Barreto R, Fagundes C, Guevara M, Solà E, Pereira G, Rodríguez E, *et al.* Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. *Hepatology.* 2014;59(4):1505–13.
50. Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut.* 2013;62(1):131–7.
51. Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, Patton H, Kamath PS, Fallon MB, *et al.*; North American Consortium for Study of End-Stage Liver Disease. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30- day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1280–8.

52. Allegretti AS, Parada XV, Eneanya ND, Gilligan H, Xu D, Zhao S, *et al.* Prognosis of Patients with Cirrhosis and AKI Who Initiate RRT. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(1):16–25.
53. Staufer K, Roedl K, Kivaranovic D, Drolz A, Horvatits T, Rasoul-Rockenschaub S, *et al.* Renal replacement therapy in critically ill liver cirrhotic patients-outcome and clinical implications. *Liver Int.* 2017;37(6):843–50.
54. Fagundes C, Barreto R, Rodríguez E, Graupera I, Poch E, Solà E, *et al.* Reply to: "A cut-off serum creatinine value of 1.5 mg/dl for AKI--to be or not to be". *J Hepatol.* 2015;62(3):743–4.
55. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, *et al.* Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut.* 2011;60(5):702–9.
56. Mariante-Neto G, Marroni CP, Fleck Junior AM, Marroni CA, Zanotelli ML, Cantisani G, *et al.* Impact of creatinine values on MELD scores in male and female candidates for liver transplantation. *Ann Hepatol.* 2013;12(3):434–9.
57. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, *et al.*; TRIBE-AKI Consortium. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2013 ;57(2):753–62.
58. Merli M, Giusto M, Gentili F, Novelli G, Ferretti G, Riggio O, *et al.* Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int.* 2010;30(2):208–14.
59. Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186990.
60. Hara N, Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, Yoshikawa K, Terasaka E, *et al.* Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Are Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Cirrhosis. *Intern Med.* 2016;55(8):863–70.
61. Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Ogura Y, Hata K, Ito T, *et al.* Impact of sarcopenia on survival in patients undergoing living donor liver transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(6):1549–56.

62. Lucidi C, Lattanzi B, Di Gregorio V, Incicco S, D'Ambrosio D, Venditti M, *et al.* A low muscle mass increases mortality in compensated cirrhotic patients with sepsis. *Liver Int.* 2018; 38(5):851–7.
63. Lee CS, Cron DC, Terjimanian MN, Canvasser LD, Mazurek AA, Vonfoerster E, *et al.* Dorsal muscle group area and surgical outcomes in liver transplantation. *Clin Transplant.* 2014;28(10):1092–8.
64. Tsien C, Garber A, Narayanan A, Shah SN, Barnes D, Eghtesad B, *et al.* Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: a prospective evaluation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(6):1250–7.
65. Waits SA, Kim EK, Terjimanian MN, Tishberg LM, Harbaugh CM, Sheetz KH, *et al.* Morphometric age and mortality after liver transplant. *JAMA Surg.* 2014;149(4):335–40.
66. Kim TY, Kim MY, Sohn JH, Kim SM, Ryu JA, Lim S, *et al.* Sarcopenia as a useful predictor for long-term mortality in cirrhotic patients with ascites. *J Korean Med Sci.* 2014;29(9):1253–9.
67. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, *et al.*; UNOS/OPTN Liver Disease Severity Score, UNOS/OPTN Liver and Intestine, and UNOS/OPTN Pediatric Transplantation Committees. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl.* 2002;8(9):851–8.
68. Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held PJ. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9(1):12–8.
69. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, *et al.*; TRIBE-AKI Consortium. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology.* 2014;60:622–32.
70. Fagundes C, Pepin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Sola E, *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012;57(2):267–73.

71. Barreto R, Elia C, Solà E, Moreira R, Ariza X, Rodríguez E, *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections. *J Hepatol.* 2014;61(1):35–42.
72. Huelin P, Elia C, Solà E, Solé C, Moreira R, Carol M, *et al.* New diagnostic algorithm of acute kidney injury in cirrhosis that includes categorization of stage 1 and assessment of urine NGAL. Relevance for the differential diagnosis and clinical outcomes. *J Hepatol.* 2017;66(1):S10–S11.
73. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, *et al.*; Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(4):241–57.
74. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med.* 2014;371:58–66.

8. ANEXOS

8.1 Anexo A

Ficha de Admissão

Número: _____

GERAL

Nome: _____ HC: _____

Idade: _____ Data de Nascimento ____/____/____ Sexo F ☐ M ☐

Data de Internação: Hospitalar ____/____/____ Enfermaria ____/____/____

CIRROSE

Etiologia ☐ Álcool ☐ VHC ☐ VHB ☐ NASH ☐ Cripto ☐ Outra _____

Antecedentes ☐ Ascite ☐ PBE ☐ EH ☐ Varizes ____ ☐ HDA ☐ Tto endo

☐ CHC BCLC _____ ☐ Disfunção renal funcional Tempo de diagnóstico _____

Número de internações por descompensação nos últimos 6 m: _____

Sim	Não	FATORES DE EXCLUSÃO
		Gravidez
		CHC fora dos critérios de Milão Lesão única ≥ 5 cm ou ≥ 3 lesões com ao menos uma medindo mais que 3cm
		Neoplasia não hepática
		Doença extra-hepática grave DRC com necessidade de hemodiálise, doença cardíaca severa [NYHA classe ≥ 3]; doença pulmonar crônica severa [GOLD classe ≥ 3]; doenças neuropsiquiátricas não metabólicas, graves
		Doença hemofílica ou uso de anticoagulante cumarínico
		Internação para procedimentos eletivos, por menos de 48 horas
		Assinou TCLE
		DRC parenquimatosa

COMORBIDADES

☐ HAS ☐ DM

Peso _____ Kg Alt _____ cm

Medicações em uso Propranolol _____ Furosemida _____ Espironolactona _____

Norfloxacino _____

Outras _____

Motivo da internação

FATORES DE RISCO:		Sim	Não
Uso de drogas nefrotóxicas nos últimos 30 dias (Contraste iodado, AINES, polimixina, amicacina, etc.)			
Hipovolemia/desidratação			
Sinais de choque			
Uso de droga vasoativa	Dose _____		
Infecção	Sítio _____		
Paracentese de alívio	Data da última _____		
Litros _____	Albumina _____		
Doença Renal Parenquimatosa Poteinúria > 500mg/dL, MicroIb, alterações no USG de rins e vias urinárias			
Apresentou hemorragia digestiva por hipertensão portal na internação			
Apresentou trombose aguda de veia porta			
Foi submetido à cirurgia ou trauma			
Não identificado fator precipitante			

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

	Chegada até 48h ____/____/____	ICA-AKI ____/____/____	Pré-Albumina ____/____/____
Albumina			
Bilirrubina total			
INR			
Creatinina			
Ureia			
Na sérico			
K sérico			
Leucograma			
Plaquetas			
AST			
ALT			
PCR			
Encefalopatia			
Ascite			
Child-Pugh			
Meld			
Meld Na			

AVALIAÇÃO CLÍNICA

	Chegada até 48h ___/___/___	ICA-AKI ___/___/___	Pré-Albumina ___/___/___
FC			
PA			
FR			
SatO2			
Tax			

AVALIAÇÃO RENAL

	Chegada até 48h ___/___/___	ICA-AKI ___/___/___	Pré-Albumina ___/___/___
Potássio urinário			
Sódio urinário			
Leucócitos urinários			
Eritrócitos urinários			
Proteinúria			
Albuminúria			

Cr de base _____ Cr de entrada _____ Cr >1,5 _____

Etiologia

Pré-renal Renal SHR Pós-renal

Definição Cr de base:

Creatinina dos últimos 7 dias, podendo considerar a creatinina até dos últimos 3m.

ICA-AKI

Definição: Aumento de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas OU um aumento percentual de creatinina sérica $> 50\%$ do basal conhecida ou presumivelmente ocorrido nos últimos 7 dias. (pode considerar até 3 m) **Não inclui débito urinário!**

<u>Estádio 1:</u>	Aumento de Cr $\geq 0,3$ mg/dl OU Aumento de Cr $> 1,5$ -2,0 vezes o basal	
<u>Estádio 2:</u>	Aumento de Cr $> 2,0$ -3,0 vezes o basal	
<u>Estádio 3:</u>	Aumento de Cr $> 3,0$ vezes o basal OU Cr $\geq 4,0$ mg/dL com elevação $\geq 0,3$ mg/dl OU Início de terapia de substituição renal	

SEGUEMENTO

	Basal		D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15
Creatinina																
Sódio																
Albumina																
Terlipres.																
Event adver																
Choque																
UTI																
Díálise																
Desfecho																

	D16	D17	D18	D19	D20	D21	D22	D23	D24	D25	D26	D27	D28	D29	D30	D90
Creatinina																
Sódio																
Albumina																
Terlipres.																
Event adver																
Choque																
UTI																
Díálise																
Desfecho																

Resolução completa ICA-AKI Sim Não

Resolução parcial ICA-AKI Sim Não

8.2 Anexo B

Aprovação na Plataforma Brasil pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNICAMP em 02 de Maio de 2017 (parecer nº 2.040.432).

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA
<p>Título Público: Impacto dos novos critérios diagnósticos de lesão renal aguda em pacientes com cirrose hepática: implicação no prognóstico, evolução para transplante hepático e mortalidade</p> <p>Pesquisador Responsável: DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO</p> <p>Contato Público: DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO</p> <p>Condições de saúde ou problemas estudados: disfunção renal prevalência mortalidade cirrose</p> <p>Descritores CID - Gerais: Fibrose hepática Insuficiência renal aguda não especificada</p> <p>Descritores CID - Específicos: Fibrose hepática Insuficiência renal aguda não especificada</p> <p>Descritores CID - da Intervenção:</p> <p>Data de Aprovação Ética do CEP/CONEP: 02/05/2017</p>
DADOS DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE
<p>Nome da Instituição: Hospital de Clínicas da UNICAMP</p> <p>Cidade: CAMPINÁS</p>
DADOS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
<p>Comitê de Ética Responsável: 5404 - UNICAMP - Campus Campinas</p> <p>Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126</p> <p>Telefone: (19)3521-8936</p> <p>E-mail: cep@fcm.unicamp.br</p>
CENTRO(S) PARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA
CENTRO(S) COPARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA



8.3 Anexo C

1

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE CAMPINAS - FCM-UNICAMP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº _____ SEXO M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO ____/____/____

ENDEREÇO _____ Nº _____ APTO: _____

BAIRRO _____ CIDADE _____

CEP _____ TELEFONE (____) _____

2. RESPONSÁVEL LEGAL _____

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº _____ SEXO M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO ____/____/____

ENDEREÇO _____ Nº _____ APTO: _____

BAIRRO _____ CIDADE _____

CEP _____ TELEFONE (____) _____

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Impacto dos novos critérios diagnósticos de lesão renal aguda em pacientes com cirrose hepática: implicação no prognóstico, evolução para transplante hepático e mortalidade**

PESQUISADOR: DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO

CARGO/FUNÇÃO: Professor Doutor da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA: 107.866

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 12 meses.

Rubrica do pesquisador: _____ Rubrica do participante: _____

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - FCM-UNICAMP

1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

Convidamos o(a) Sr(a), para participar desta pesquisa. Essas informações são fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo avaliar os novos critérios diagnósticos de lesão dos rins em pacientes que têm cirrose. A piora dos rins acontece com frequência em pessoas que tem cirrose como o sr (a). O exame de rotina atualmente utilizado nos hospitais para diagnosticar a lesão dos rins é a dosagem de creatinina. Estudos mais recentes tem proposto considerar as alterações dinâmicas da creatinina e não apenas seu valor absoluto. O presente estudo tem como objetivo avaliar os novos critérios diagnósticos de lesão renal aguda nos pacientes com cirrose hepática internados no Hospital de Clínicas da Unicamp.

Esta avaliação será feita através de dados clínicos e dos exames laboratoriais realizados pelo sr (a) durante o período de internação, assim como de resultados de exames de imagem e de biópsias de fígado caso tenha realizado no seu acompanhamento.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros

Procedimentos específicos do presente estudo – os pacientes que aceitarem participar do estudo serão submetidos aos seguintes procedimentos, além de todos os demais que são realizados conforme a necessidade clínica (exames que não são específicos do estudo e cuja solicitação ficará a critério do seu médico). São propostos dois procedimentos:

- a) Entrevista para preencher um questionário, com duração de cerca de quinze minutos, visando obter dados sobre as causas e gravidade da doença do fígado, assim como outras doenças que o paciente apresente;
- b) Consulta ao prontuário médico - solicitamos sua autorização para consultar as informações que estão em seu prontuário e os resultados dos exames laboratoriais, de imagem e endoscopias disponíveis no seu prontuário médico e que foram solicitados pelo seu médico como parte da sua avaliação.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados

A rotina de atendimento nas unidades de internação da Gastroenterologia continuará a mesma, através de visitas médicas e exames feitos como habitual para acompanhamento e tratamento de pacientes com cirrose hepática. Para o tratamento do seu quadro clínico atual, de complicações da cirrose são solicitados exames e avaliações de rotina, pelo seu próprio médico. Esses exames não são específicos do presente estudo e são realizados independentemente da participação ou não no projeto. Estes procedimentos de rotina incluem exames de sangue, através de punção periférica de veia do antebraço ou coletado diretamente do cateter venoso quando o paciente estiver em uso dele, coleta de exame de urina e exames de imagem e biópsia de fígado, quando indicado pelo seu médico. Pedimos a permissão para utilização dessas informações no estudo em questão, através do armazenamento dos resultados dos exames, porém mantendo em sigilo a identificação do paciente.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados no procedimento dos itens 2 e 3

O projeto apresenta risco mínimo, uma vez que se trata de um estudo observacional, o pesquisador simplesmente irá observar o paciente, as características da doença, sua evolução e desfecho, sem intervir ou modificar em qualquer aspecto que esteja estudando. Todos os pacientes receberão o tratamento habitual durante a internação independentemente de estarem ou não fazendo parte da pesquisa.

5 – Benefícios para o participante

O objetivo do estudo é entender melhor alterações dos rins em paciente com cirrose para aprimorar o seu tratamento, identificando quem tem maiores chances de se beneficiar do tratamento. Como as complicações da cirrose costumam surgir mais de uma vez no mesmo paciente ao longo da vida, os resultados do presente estudo poderão beneficiá-lo no futuro. Além disto, o tratamento de que dispomos atualmente é de alto custo, e a sua participação poderá ajudar o sistema único de saúde a reduzir gastos desnecessários, sem alterar a qualidade do tratamento.

Rubrica do pesquisador: _____ Rubrica do participante: _____

6 – Garantia de acesso

Em qualquer etapa do estudo, o Sr(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas

O principal investigador é o Dr. *Daniel Ferraz de Campos Mazo*, que pode ser encontrado no endereço: *Departamento de Clínica Médica. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – Cidade Universitária Zeferino Vaz. CEP 13083-887 – Campinas, SP, Brasil*
Telefone: Telefone: (19) 3521-7098. Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição

O paciente terá o direito de solicitar esclarecimentos a qualquer momento, dirigindo suas dúvidas a qualquer um dos investigadores a qualquer momento. Essas informações incluem, porém não se limitam, à indicação dos procedimentos, benefícios e riscos. O paciente é livre para decidir se quer participar ou não desse estudo, tendo o direito de solicitar esclarecimentos em qualquer fase da pesquisa. O paciente não está obrigado a nenhum compromisso, podendo retirar o seu consentimento a qualquer momento, sem que isso implique qualquer tipo de prejuízo em relação ao tratamento que recebe ou receberá na instituição, ficando claro e garantido que terá direito a receber o mesmo tratamento dispensado aos demais pacientes do Hospital de Clínicas da UNICAMP. Os pesquisadores se comprometem a tratar no Hospital de Clínicas da UNICAMP quaisquer danos à saúde decorrentes direta ou indiretamente da pesquisa, inclusive aqueles surgidos em situação de emergência. O participante receberá uma via deste termo de consentimento

9 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente

Os dados obtidos no presente estudo serão tratados de forma anônima e somente os investigadores do estudo terão acesso a esses dados, que serão mantidos de forma estritamente confidencial. Fica assegurado o direito à confidencialidade, sigilo e privacidade do paciente, conforme preceitua o código de ética médica.

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores

O direito é assegurado em todas as etapas do projeto.

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa

Fica assegurado ao paciente demandar por indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa, conforme as leis do país. A aceitação em participar do estudo não implica renúncia a esse direito.

Rubrica do pesquisador:_____ Rubrica do participante:_____

Consentimento livre e esclarecido:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Impacto dos novos critérios diagnósticos de lesão renal aguda em pacientes com cirrose hepática: implicação no prognóstico, evolução para transplante hepático e mortalidade”**. Ficaram claros para mim a natureza do estudo, quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Nome do(a) participante: _____

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

Rubrica do pesquisador: _____ Rubrica do participante: _____